



Un modèle pour l'usage de l'hélium en thérapie hyperbare

Frédéric Berthommier

► To cite this version:

Frédéric Berthommier. Un modèle pour l'usage de l'hélium en thérapie hyperbare. 2013. hal-00925122

HAL Id: hal-00925122

<https://hal.science/hal-00925122>

Submitted on 7 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I

FACULTE DE MEDECINE

Centre de Médecine Hyperbare

Hôpital Edouard Herriot

Docteur DELAFOSSE Bertrand

**UN MODELE POUR L'USAGE DE L'HELIUM EN
THERAPIE HYPERBARE**

Mémoire présenté par

Frédéric BERTHOMMIER

Diplôme Inter-Universitaire de Médecine Subaquatique et Hyperbare

2012-2013

Le 29 Novembre 2013



A mon amie Edith

Je remercie le Dr Bertrand Delafosse de m'avoir accueilli pour suivre le DU de médecine hyperbare malgré mon cursus exotique. J'ai découvert un sujet que je ne connaissais pas, et il nous a communiqué rigueur, enthousiasme et les connaissances nécessaires (au moins à la réussite de l'examen) à travers de nombreux exemples cliniques issus de son expérience impressionnante.

Je remercie Jean-Louis Martiel (chercheur au CEA, Bio-mathématicien) qui m'a aidé à vérifier les équations de l'article de Branger et Eckmann (1999) servant de base à cette étude.

Je remercie mon employeur, le CNRS, mon directeur de laboratoire, Jean-Marc Thiriet, la gestionnaire RH, Cécilia Mendes, pour m'avoir offert la possibilité de suivre le DU dans le cadre de la formation permanente.

Pour le mémoire qui va suivre, je me suis plongé dans un sujet « difficile et controversé », avec le souci d'apporter une contribution à partir des outils mathématiques et informatiques que je maîtrise.

1 INTRODUCTION

1.1 Le contexte clinique

Selon leur définition élargie, les embolies gazeuses surviennent comme la conséquence d'un accident de plongée ou être le résultat d'une erreur de procédure médicale. L'introduction iatrogène d'un cathéter dans le système circulatoire est la cause la plus commune d'embolie cérébrale. L'embolie gazeuse peut survenir sur le versant veineux ou sur le versant artériel du système circulatoire. Un embolisme artériel paradoxal survient lorsque de l'air parvient au système artériel au travers d'un foramen ovale perméable ou d'un shunt intra-pulmonaire.

Physiopathologie selon Khandelwal et Kaide (2010) :

1) Embolisme veineux : un petit embolisme veineux ou encore un large volume d'air délivré lentement (30ml/min) peuvent être filtrés par le système pulmonaire et rester asymptomatiques. Au contraire, un bolus d'air, introduit rapidement dans le système veineux est susceptible d'obstruer complètement la circulation au niveau du cœur, et d'entraîner un collapsus circulatoire immédiat.

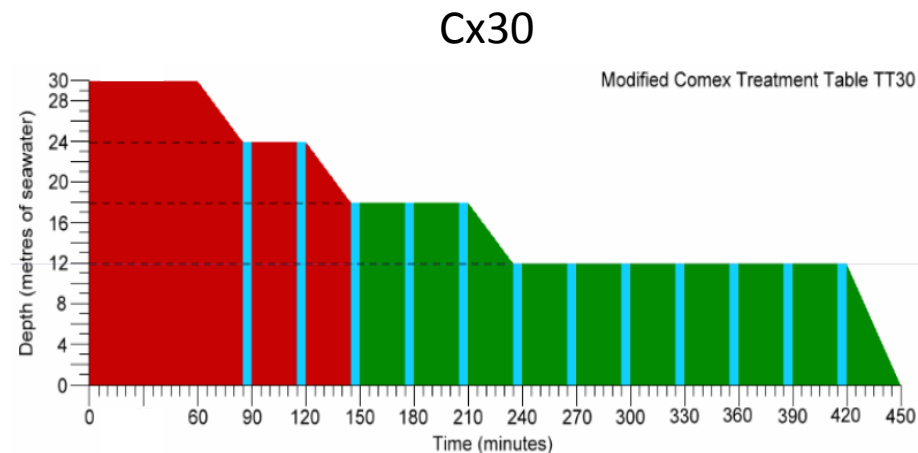
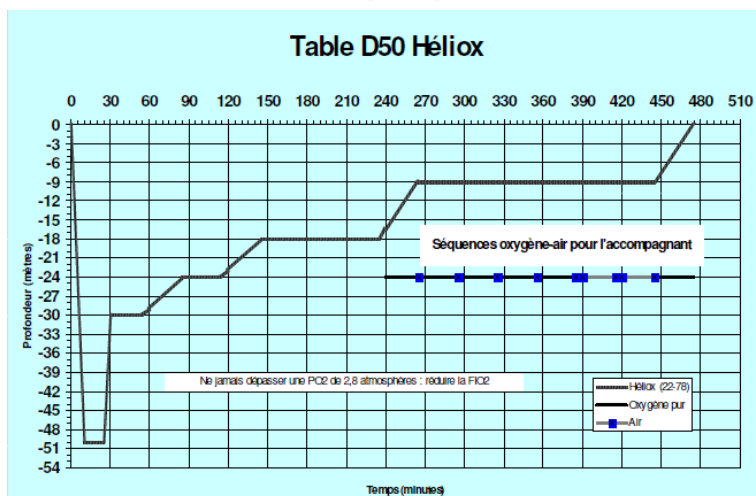
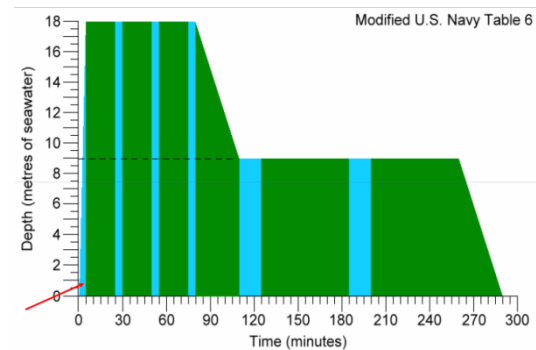
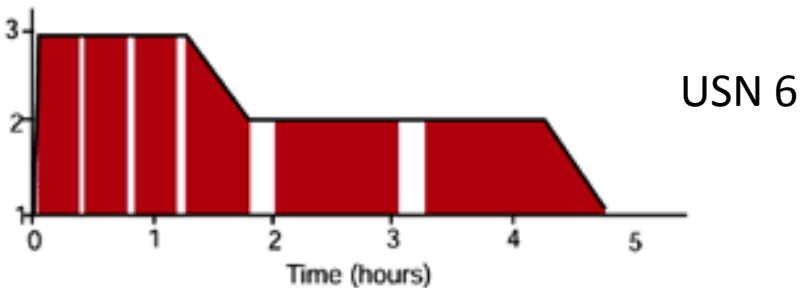
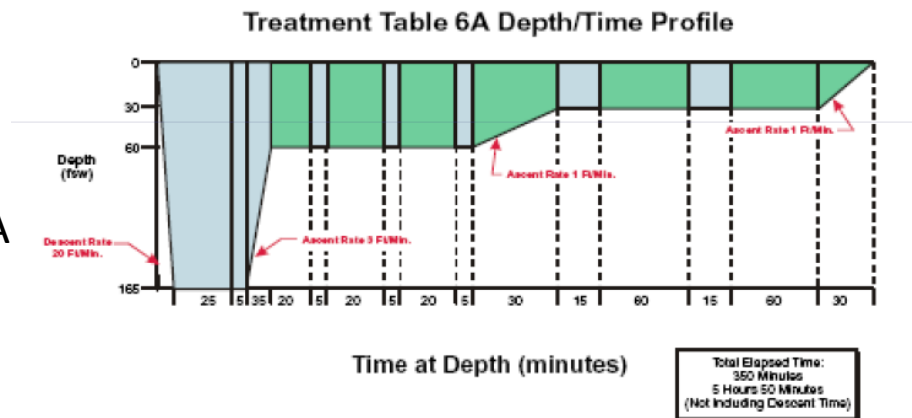
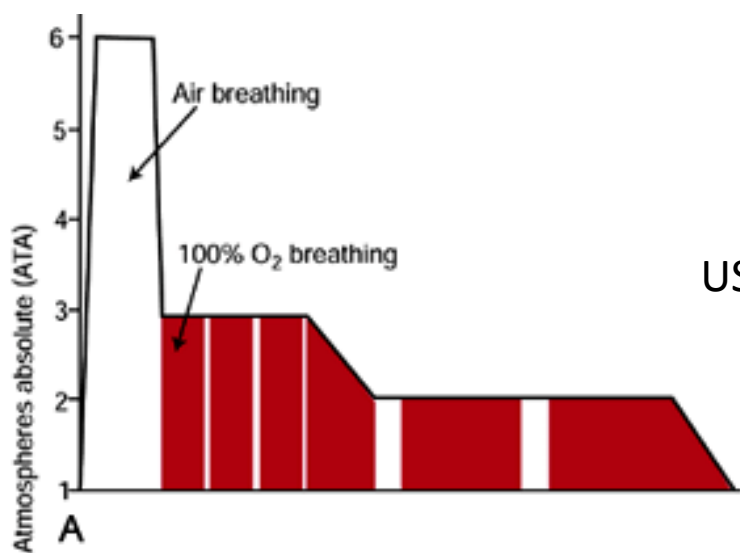
2) Embolies artérielles : plus de 30% des patients sains ont un foramen ovale perméable. Le passage d'air veineux sur le versant artériel est appelé embolisme paradoxal. Un nombre important d'embolies gazeuses artérielles résulte d'accidents de plongée. Les conséquences de l'embolisme artériel dépendent de la tolérance de l'organe cible à l'occlusion vasculaire. Le muscle, le tissu conjonctif, et la peau tolèrent de petites embolies. Mais des petites bulles qui entrent dans le système coronaire peuvent précipiter un accident coronarien. De l'air entrant dans les artères carotides et dans le cerveau est peu toléré. Des symptômes sensoriels ou moteurs, une confusion mentale, une obnubilation, une hémiparésie, des crises épileptiques ou un coma en résultent. Un petit volume de l'ordre de 0,5 ml arrivant dans le tronc cérébral peut être fatal. Un patient qui développe des signes neurologiques centraux, dans le contexte du placement d'un cathéter central, ou si il y a des complications suite au placement d'un cathéter central, doit être considéré comme souffrant d'embolisme gazeux. Le développement d'un syndrome coronarien dans ces contextes suggère aussi une embolie gazeuse artérielle. Dans des situations peu claires, l'imagerie CT-scanner ou IRM aide à l'exclusion d'un accident vasculaire cérébral ou d'une hémorragie intracérébrale. Le CT-scanner du cerveau montre parfois l'air dans les vaisseaux cérébraux, mais ceci est très variable et reste difficile à reconnaître. On doit placer le patient en décubitus latéral gauche, administrer de l'oxygène, donner un support hémodynamique, et si nécessaire aspirer les poches d'air de grand volume directement dans le ventricule. Placer le patient en position latérale gauche aide à

bloquer l'air dans le ventricule droit et décroît le risque d'embolisme paradoxal. Mais dans le scénario clinique habituel, l'air veineux est déjà distribué dans les poumons lorsque le patient arrive dans le service d'urgence. La thérapie hyperbare peut-être utile de façon optionnelle pour des patients ayant un embolisme veineux asymptomatique, particulièrement ceux avec un œdème pulmonaire. En cas d'embolisme veineux et d'embolisme artériel paradoxal concomitants, le traitement hyperbare est absolument indispensable.

1.2 Les principes de choix de Tables thérapeutiques

Le seul traitement définitif d'une embolie artérielle aiguë est la recompression dans une chambre hyperbare (OHB). Plus le patient reçoit la thérapie précocement, plus grande est la probabilité de recouvrement complet au niveau neurologique. Pour cette raison, la reconnaissance rapide de l'embolie gazeuse comme étant la cause des symptômes est essentielle. Une divergence de traitement entre les écoles Nord-américaines et Françaises, ou suivant les services apparaît à ce niveau-là. Pour l'école Nord-américaine, la table USN6 (voir Planche 1) est utilisée comme traitement principal. De même, nous pouvons lire dans les revues spécialisées Françaises (e.g. Bessereau et coll. (2010)) que la recompression à 2,8 ATA (18m), avec respiration d'oxygène à 100%, est la procédure la plus couramment employée. Néanmoins, des tables thérapeutiques utilisant des hautes pressions à 4 ou 6 ATA en (30 ou 50m), plus prolongées, sont également appliquées. Cette absence de consensus est facilement excusée, car il n'existe aucune étude qui ait pu montrer la supériorité d'une table sur les autres en termes de récupération clinique. Mais dans ce domaine, étant données les conditions cliniques et thérapeutiques, la réalisation d'une étude comparative bien contrôlée est une gageure...

La controverse sur l'utilisation des tables profondes est en partie relative à l'efficacité des tables à l'oxygène pur à pression plus faible. Les tables profondes sont préconisées lorsque le délai d'arrivée du patient est inférieur à 3-6 heures, avec le plus souvent en France, l'application d'une table de type Cx30 utilisant un mélange d'hélium et d'oxygène à 50% afin de privilégier l'action mécanique sur les bulles. Au-delà de 6 heures et lorsque le tableau clinique est peu sévère, les tables moins profondes à l'oxygène pur sont choisies pour favoriser l'oxygénation tissulaire. Il apparaît un choix entre priorité à l'oxygénation et priorité à la pression. Il est dit par ailleurs que la réduction de taille des bulles n'est guère modifiée par un passage de 4 à 6 ATA. L'objectif thérapeutique de réduire la taille des bulles tout en optimisant la dé-nitrogénéation est défendu avec des tables HélioX de type Cx30 (50:50) à 4 ATA.



Dans leur revue, Antonelli et coll. (1997) présentent un choix raisonné de tables thérapeutiques pour chaque cas particulier, orienté vers le traitement de la maladie de décompression. De façon consensuelle, ils estiment que le délai de l'OHB par rapport à l'apparition des premiers symptômes et de la sévérité doit être considéré. Selon leur point de vue, la prescription d'une table à faible pression résout la majorité des cas si l'OHB prend place dans une durée courte. Mais lorsque la recompression est possible immédiatement, l'effet mécanique de réduction de la bulle du à la pression est d'importance *remarquable*. Dans ces cas, l'indication d'une table à haute pression doit être considérée. Ces tables sont aussi indiquées dans les cas d'accident médullaire sévère. Le mélange de gaz préféré est également discuté. L'Héliox semble être favorisé parce qu'il cause moins de problèmes durant la recompression des plongeurs et en particulier, parce que l'azote peut causer une narcose et s'accumuler. Il est préférable d'éviter les traitements saturants et de limiter leur indication aux cas spéciaux. En cas d'embolisme cérébral, il est recommandé d'effectuer un traitement initial à 6 ATA seulement si le délai entre les premiers symptômes et le début de l'OHB est de quelques heures.

Pour des pressions supérieures à 2,8 ATA, des mélanges hyper-oxygénés doivent être prescrits. L'addition d'un gaz inerte comme diluant autorise le maintien d'une pression d'oxygène élevée sans risque de toxicité de l'oxygène. Les mélanges gazeux sont composés d'oxygène combiné à de l'hélium (Héliox) ou à de l'azote (Nitrox). La compression avec ces mélanges cause une saturation nouvelle par un gaz inerte, entraînant une décompression plus longue et plus difficile. Le Nitrox (oxygène plus azote) reste largement utilisé, mais il est critiqué à cause d'une recompression avec un mélange incluant de l'azote comme gaz inerte, susceptible d'accroître le développement de bulles et de causer l'apparition de nouveaux symptômes au moment de la décompression. Par conséquent, il est évident que la recompression à l'air devrait être évitée. Suivant quelques auteurs, dans quelques circonstances, il est préférable d'utiliser l'hélium comme gaz inerte plutôt que l'azote, particulièrement pour des profondeurs au delà de 50m. L'Héliox (oxygène plus hélium) est caractérisé par une plus grande diffusivité. Certains praticiens ont suggéré que l'Héliox est supérieur à l'oxygène comme gaz respiratoire. Le travail de Hyldegaard et coll. (1989) révèle qu'à pression atmosphérique, la respiration d'Héliox entraîne une disparition des bulles plus rapide que l'air ou l'oxygène. Chez des plongeurs ayant respiré de l'Héliox et remontés à la surface en respirant uniquement ce gaz, il est observé que l'azote peut exacerber les symptômes de la maladie de décompression. Par conséquent, un plongeur développant des symptômes dans ces conditions, après avoir fait surface, doit être recomprimé en utilisant de l'oxygène pur ou de l'Héliox plutôt que du Nitrox. L'indication d'un mélange Héliox plutôt que de l'oxygène pur pour le

traitement des maladies neurologiques de décompression présente plusieurs avantages confirmés par des expériences animales récentes. Enfin, Shupak et coll. (1997) ont montré un avantage du mélange HélioX par rapport aux tables USN à l'oxygène pur, pour des syndromes neurologiques de décompression sévère.

1.3 La contre-diffusion et les propriétés de l'HélioX

Toujours selon la revue de Antonelli et coll. (1997), la contre-diffusion isobare (Lambertsen et Idicula (1975)) est un point analysé par rapport à l'indication du mélange HélioX (50:50). Lorsque des bulles d'air sont présentes dans un tissu lipidique (par exemple la matière blanche du tissu nerveux), l'hélium diffuse dans les bulles alors que l'azote diffuse dans la direction opposée. Mais dans quelle mesure l'hélium facilite-il la décroissance du volume de la bulle et l'élimination de l'azote (la dé-nitrogénéation) ?

Selon certains auteurs, une élimination retardée des gaz inertes des tissus et la présence de bulles longtemps après l'émersion d'une plongée, même après recompression initiale, peut expliquer la réponse clinique à une thérapie tardive à l'HélioX, qui a été observée dans certains cas jusqu'à 7 jours après le début de la maladie de décompression. Les bénéfices théoriques de la recompression à l'HélioX, lorsque des bulles d'air sont présentes dans un tissu lipidique, sont liés au plus grand flux sortant d'azote attendu sous HélioX que sous oxygène pur. Quand l'échange de gaz est limité par la perfusion, la plus faible solubilité de l'hélium dans le sang et les lipides en comparaison avec la solubilité de l'azote et de l'oxygène vont faciliter une élimination plus rapide des bulles. Dans le cas d'une diffusion limitée, l'usage d'HélioX va encore prendre l'avantage dans les tissus lipidiques dans lesquels l'échange de gaz est déterminé par le produit solubilité.diffusivité. Ce produit est plus petit pour l'hélium que pour l'azote et l'oxygène. Quand l'échange de gaz est à diffusion limitée comme dans des tissus aqueux, les bulles devraient grossir à la respiration d'HélioX car le produit solubilité.diffusivité dans l'eau est plus grand pour l'hélium que pour l'azote. Par conséquent, l'HélioX n'est peut-être pas une bonne alternative à la recompression à l'air ou à l'oxygène pur lorsque l'oreille interne ou les poumons sont atteints dans un accident de décompression.

D'autre part, des études chez l'animal ont montré qu'il n'y a pas d'avantage, et peut-être même un désavantage, à traiter les accidents médullaires de plongée à l'air avec l'HélioX plutôt que l'air. Une étude avec le cochon d'Inde, pour des accidents sévères, suggère que l'HélioX ne présente pas de bénéfice. La sursaturation et la formation d'une phase gazeuse induite par la contre-diffusion isobare dans les tissus profonds a été étudiée théoriquement et expérimentalement démontrée par la formation de gaz intravasculaire dans des modèles animaux, lorsqu'on change le gaz de l'air à

l'Héliox, pour des animaux préalablement compressés à saturation avec de l'air. Ce phénomène de contre diffusion peut en théorie causer la croissance de bulles contenant de l'azote et par conséquent détériorer les symptômes d'une plongée à l'air induisant un accident de décompression. Ceci a causé quelques réticences pour l'administration de mélanges à l'hélium aux plongeurs à l'air présentant un accident de décompression, malgré les preuves d'efficacité des traitements basés sur ces mélanges.

Hyldegaard et Jensen (2007) montrent aussi que la respiration d'oxygène pur entraîne d'abord une augmentation transitoire du volume des bulles avant que celui ci ne commence à décroître. Dans le cas d'une accumulation de bulles dans la matière blanche médullaire, une ischémie artérielle peut survenir. Une augmentation transitoire de la taille des bulles est alors susceptible de causer une ischémie artérielle critique aggravant d'ischémie médullaire et les troubles neurologiques.

1.4 Une synthèse des arguments en faveur de l'Hélium

Dans le cadre du cours de médecine hyperbare, Delafosse (2012) nous présente les arguments en faveur de l'indication des tables thérapeutiques profondes à l'hélium, que nous transcrivons fidèlement dans ce paragraphe afin d'en préserver l'intégrité, malgré les nombreuses redondances avec ce qui a déjà été exposé.

Les arguments biophysiques sont placés en avant avec la prise en compte des effets de la compression. La loi de Boyle-Mariotte engendre la diminution du volume des bulles. Ceci a 4 conséquences: (1) la réduction du diamètre ou de la longueur de la bulle, (2) l'augmentation de la surface d'échange par rapport au volume, (3) l'augmentation de la pression intrabulles avec la loi de Laplace, et (4) l'augmentation des pressions partielles des gaz présents dans la bulle. Cette dernière contribution permet la création d'un gradient de pression du gaz de la bulle vers le sang.

Selon l'équation d'Epstein-Plesset, la durée de vie d'une bulle à la pression atmosphérique augmente considérablement avec le rayon. Une bulle de 1µm aurait une durée d'une seconde alors qu'une bulle de 1mm disparaîtrait en 11 à 70 jours. En cas de bulles cylindriques, il y a une majoration de 50% et, par rapport à l'eau, il y aurait une majoration dans le cas de liquides biologiques (Barack et Katz, 2005). La mise en pression permet de réduire considérablement la durée de vie d'une bulle grâce à l'effet Boyle-Mariotte, qui diminue le volume de façon proportionnelle à l'augmentation de pression. Par conséquent, la durée de vie de la bulle est avantageusement réduite selon l'équation d'Epstein-Plesset. Ce principe nécessite la mise en œuvre d'une pression bien supérieure à 2,8 ATA, qui est celle d'une table à l'oxygène pur. Il convient donc d'introduire un autre mélange gazeux ou gaz pour aller

au-delà des 18 m en oxygène pur : air, azote, hélium. Cela ouvre aussi la possibilité de combiner l'effet pression avec une pression partielle d'oxygène maximale.

Ajoutons que d'autres auteurs (Louge et coll. (2010)) exposent des limites possibles à ce principe de recompression : (1) le diamètre d'une bulle diminue beaucoup moins vite que son volume, (2) dans un vaisseau, les bulles oblitérantes se trouvent le plus souvent sous la forme d'un manchon sphérique, et la diminution de longueur de ce manchon ne peut au mieux aboutir qu'à la libération d'une collatérale, (3) la vitesse de diffusion des gaz de la bulle vers les liquides de l'organisme est fonction de la surface d'échange qui diminue avec la pression.

Dans ce choix, Delafosse (2012) intègre des propriétés physiques des gaz qui conditionnent la masse volumique, la conductivité thermique, la viscosité, et le pouvoir narcotique. Ces propriétés n'engendrent pas directement une variation d'efficacité sur le temps de disparition des bulles, mais elles facilitent l'application des tables thérapeutiques profondes. Entre autre, la masse volumique de l'air à 6 ATA est de 7,3 g/l alors que celle de l'héliox (22:78) est de 2,57 g/l seulement. Ceci diminue l'effort respiratoire à cette pression. De même, le pouvoir narcotique de l'hélium par rapport à l'azote est très faible (< 0.07). Ceci conduit aussi à d'autres avantages de l'hélium par rapport à l'azote. Il existe aussi une protection cardiaque sous hélium qui évite le syndrome d'ischémie-reperfusion, ainsi que pour l'encéphale, le cœur, le poumon, le tissu immunitaire, et les vaisseaux sanguins.

En ce qui concerne la capacité de réduction bullaire, le but recherché est d'augmenter le gradient d'azote de la bulle vers le sang. La pression artérielle d'azote doit donc être aussi faible que possible, avec une pression intra-bullaire d'azote aussi élevée que possible. L'utilisation d'azote comme gaz complémentaire n'est donc pas logique puisqu'elle augmente la pression artérielle d'azote. Les calculs des gradients d'azote, pour les principales tables thérapeutiques, indiquent clairement que l'usage d'hélium dans une table profonde permet de maximiser le gradient. Néanmoins, les propriétés physico-chimiques de l'hélium nuancent cet avantage par rapport à l'air ou à l'oxygène pur. L'hélium est un gaz très diffusible et peu soluble. La diffusivité engendre un risque de contre-diffusion qui accroît la quantité totale de gaz dans la bulle, mais à haute pression, le volume apparent de la bulle reste inférieur grâce à l'effet pression (Boyle-Mariotte).

L'usage d'un modèle permet d'analyser ces mécanismes de façon quantitative, en établissant un bilan de l'effet positif de la pression et de l'effet négatif de la contre diffusion sur le temps de réduction bullaire. L'hélium est peu soluble dans les tissus. À

la remontée, l'hélium dissous peut apparaître sous forme gazeuse. La diminution de pression doit alors être extrêmement lente, et les tables à l'hélium sont nécessairement de longue durée. Il existe un risque d'accident de décompression en cas de sortie d'urgence de la chambre hyperbare. Enfin, l'intérêt des tables à l'hélium est mis en avant dans de nombreux travaux expérimentaux ainsi que des travaux cliniques. Les travaux expérimentaux menés par Hyldegaard et coll. (2001, 2007, 2011) analysent directement les vitesses de disparition des bulles sous l'influence des différents gaz ou mélanges, avec la mise en évidence d'avantages pour l'indication de l'hélium, principalement par rapport à l'air.

Les quelques travaux cliniques publiés par Shupak et coll. (1997) montrent également un avantage. Une étude rétrospective compare deux cohortes, l'une traitée par la table USN6 et l'autre par la table Cx30 HélioX. On observe une amélioration significative des malades avec la table Cx30, mais les scores d'entrée des malades ne sont pas égaux. Une autre étude sur l'application des tables profondes sur des accidents de décompression médullaire met en évidence une différence très significative entre l'indication d'une table profonde à l'hélium par rapport à celle d'une table profonde à l'air. Il existe également une différence de taux de guérison suivant le délai d'application de la table D50 hélioX vs les autres tables. Selon une analyse multivariée, un délai de prise en charge avant OHB inférieur à 6h est favorable, tandis qu'un délai supérieur à 6h est péjoratif et les tables profondes à l'HélioX sont favorables tandis que les tables intermédiaires avec incursion à 4 ATA augmentent le risque d'un pronostic défavorable.

Au total, le cours de Delafosse (2012) nous a appris que l'indication des tables thérapeutiques profondes à l'hélium est logique selon les propriétés physiques et physico-chimiques de l'hélium. Cela nous a suggéré de développer un modèle quantitatif qui permettrait de conforter cet avantage. A notre connaissance, très peu de publications, en dehors de celles de Branger et coll. (2001) et de Himm et Hommer (1999), décrivent le comportement d'un modèle impliquant l'hélium comme gaz neutre dans le contexte de la thérapie hyperbare. Dans le cadre de la controverse, ces simulations s'avèrent insuffisantes pour étayer l'usage de l'hélium dans les tables thérapeutiques hyperbares. Comme stratégie de développement, nous avons repris l'implémentation de Branger et Eckmann (1999) et effectué deux améliorations nécessaires à cet objectif : la première introduit l'effet pression, et la seconde permet de quantifier la contre-diffusion. Avec ce modèle, nous pourrions ainsi analyser de façon précise l'effet relatif de ces deux facteurs.

2 ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES MODELES

2.1 L'équation d'Epstein-Plesset

Mathématiquement, l'évolution bullaire est décrite par une équation différentielle du premier ordre qui dépend de plusieurs facteurs, d'origine mécanique ou liés aux propriétés du gaz en présence, et qui exprime la variation de rayon d'une bulle sphérique en fonction du temps. L'équation de Epstein-Plesset (1950) est rapportée par Barak et Katz (2005) pour l'estimation de la durée de vie d'une bulle dans l'organisme :

$$\frac{dr}{dt} = -DL \frac{\bar{p}^* + 2\sigma/r}{p_{atm} + 4\sigma/3r} \left\{ \frac{1}{r} + \frac{1}{\sqrt{\pi Dt}} \right\}$$

ou D est la diffusivité du gaz dans le fluide, L le coefficient de partition du gaz, p_{atm} est la pression atmosphérique, P^* la pression d'excès, σ la tension de surface, R est le rayon de la bulle et t le temps. La pression d'excès P^* correspond au gradient de pression dans les autres modèles et le coefficient de partition du gaz à la solubilité.

Barak et Kast (2005) énumèrent dans leur revue plusieurs différences entre ce modèle idéal et son utilisation dans le contexte clinique : (1) Il s'agit de bulles sphériques situées dans l'eau (2) Dans le corps humain, la forme de la bulle change durant son trajet dans la circulation, ou elle peut s'allonger significativement (3) Lorsqu'une bulle est piégée dans un vaisseau, elle se transforme en cylindre avec des extrémités semi-sphériques (4) Une bulle piégée typique comporte une partie cylindrique plus grande que le rayon des extrémités (5) L'interface bulle-sang peut comporter une couche de protéines dénaturées susceptible d'entraîner un ralentissement de sa disparition (6) Lorsque la composition gazeuse incluse dans la bulle n'est pas de l'air, le temps d'élimination est également changé. D'une manière générale, ces facteurs auraient tendance à ralentir la vitesse de disparition donnée par l'équation.

Récemment, le modèle d'Epstein-Plesset a été testé expérimentalement par Duncan et Needham (2004). Le paradigme expérimental fait l'hypothèse que la dissolution dans l'eau environnante du gaz présent dans une bulle d'air est déterminée par les deux facteurs principaux exprimés dans l'équation : (1) la concentration (sous-saturation) du gaz dissous dans la solution aqueuse, (2) et la tension de surface de l'interface bulle/eau via la surpression de Laplace créée dans la bulle. Pour étudier l'effet de la tension de surface, des surfactants ont été utilisés pour contrôler et définir la condition d'interface de la bulle au sein d'une solution saturée. Pour analyser l'effet de la sous-saturation,

un lipide surfactant est ajouté pour recouvrir la bulle et annuler la tension de surface, avec une gamme de saturation variant de 70 à 100%. La sous-saturation correspond à l'existence d'une pression d'excès entre l'intérieur de la bulle et la solution (gradient). Une micropipette est utilisée pour maintenir la bulle. On suppose le milieu infini et isotropique comme dans les hypothèses d'Epstein-Plesset. En moyenne, le modèle surestime le temps de dissolution de 8,2%, toutes conditions confondues. L'écart entre la réalité physique et le modèle est donc très faible malgré la complexité du phénomène.

Le pari réalisé avec l'application d'un modèle aux conditions biophysiques et physiologiques est de supposer que malgré la grande complexité et la variabilité de ces conditions, le modèle parvient à capturer l'essentiel de ces facteurs et à représenter une tendance centrale, moyenne, présente dans la réalité physique et physiologique.

2.2 Le modèle de van Liew et Hlastala

Ce modèle a été développé indépendamment dans le contexte des études sur la décompression. Van Liew et Hlastala (1969) ajoutent la composante de perfusion absente dans l'équation d'Epstein-Plesset. La vitesse de changement du rayon d'une bulle sphérique est proportionnelle à la somme d'un facteur $1/R$ qui rend compte de la divergence de la diffusion depuis la surface de la bulle vers l'extérieur, et d'un facteur λ qui tient compte de la perfusion des tissus autour de la bulle. Le premier facteur est déjà représenté dans l'équation d'Epstein-Plesset. L'équation est la suivante :

$$dR / dt = \alpha_{N_2} \cdot D_{N_2} \cdot P_s \cdot (1 / R + \lambda) \cdot [(P_{tisN_2} - P_{bubN_2}) / P_{bubN_2}]$$

ou D_{N_2} est la diffusivité, α_{N_2} la solubilité, et λ le terme de transport de gaz par le sang. Selon cette équation, la vitesse de changement de rayon est directement proportionnelle à la différence de pression partielle de gaz neutre entre l'extérieur et l'intérieur de la bulle, inversement proportionnelle à la pression de gaz dans la bulle, et inversement proportionnelle au rayon de la bulle.

Ce modèle possède deux compartiments : la bulle de gaz et le compartiment tissulaire. La bulle est immergée au sein d'un compartiment tissulaire, et l'échange de gaz entre la bulle et le tissu est limité par la diffusion au travers du tissu. Une interface d'épaisseur nulle est créée entre le gaz présent dans la bulle et le milieu tissulaire. Le gaz diffuse depuis, ou dans la bulle à travers l'interface. La diffusion est radiale avec une surface d'échange qui est l'interface bulle/tissu, mais à l'extérieur, la concentration de gaz varie selon une loi exponentielle depuis la surface bulle vers l'infini. D'autre part, le tissu est vascularisé et il existe

une seconde interface entre le tissu et le milieu sanguin. Ceci permet d'exprimer mathématiquement et de façon assez simple la géométrie du phénomène de diffusion radiale et l'échange avec le sang. *In fine*, celui-ci ne dépend que du rayon de la bulle et des gradients de pression. On introduit les différents paramètres contrôlés ou fixes qui sont la pression artérielle de gaz, le coefficient de solubilité dans le tissu et dans le sang, le taux de vascularisation, le taux de diffusion du gaz, la pression ambiante et le module de la force de Laplace. L'expression finale qui relie le taux de variation du rayon bullaire à ces différents paramètres est relativement simple par rapport à la complexité du phénomène physique. Le terme principal ΔP est représenté au numérateur par la différence de pression de gaz existant entre le milieu sanguin et dans la bulle, que l'on appelle gradient de diffusion. Lorsque la pression du gaz dans le milieu sanguin est plus faible, le gaz s'évacue de la bulle vers le sang sous l'influence de la pression ambiante. Ce terme est présenté par van Liew et coll. (1993) comme l'élément principal présent, sous une forme ou sous une autre, dans toutes les formulations des problèmes de décompression basées sur des modèles bullaires. La vitesse d'évacuation dépend également du taux de vascularisation, comme dans le principe de décompression Haldanien, ce qui introduit une similarité entre ces modèles dont nous reparlerons.

2.3 Les simulations de Branger et Eckmann

Branger et Eckmann (1999) ont développé un modèle spécifique pour prévoir l'absorption de bulles intravasculaires dans le contexte de l'embolisme artériel. La motivation avancée dans l'article est de définir un modèle spécifique pour décrire l'évolution de bulles présentes dans la circulation, plutôt que de bulles provoquées par un accident de décompression et présentes au sein des tissus. Ils comparent les cinétiques observées dans une préparation de muscle crémaster du rat avec celles calculées par le modèle. Celui-ci est adapté à partir des équations de van Liew et Hlastala (1969), avec les mêmes paramètres que ceux utilisés dans les simulations de Dexter et Hindman (1997). En toute objectivité, cela n'engendre pas de grande différence dans les équations, et il s'agit du même modèle qui est repris et implémenté par les différents auteurs. Afin d'obtenir des comparaisons précises avec la cinétique de réduction de bulles observées, Branger et Eckmann (1999) adaptent le modèle de base au cas des bulles cylindriques, qui est mathématiquement plus complexe à cause des termes associés à la géométrie de la diffusion, qui ne se simplifient pas. La publication rapporte toutes les équations dans le cas d'un seul gaz neutre (l'azote), avec de nombreuses simulations. Des équations présentes dans cet article offrent des solutions analytiques pratiques pour effectuer des calculs directs du temps de disparition des bulles, que nous mettrons en œuvre dans nos propres simulations.

Toutefois, nous n'avons pas développé le cas plus complexe des bulles cylindriques, car cela n'est pas indispensable étant donné les rapports réguliers existant avec le cas sphérique (le temps de disparition est ralenti dans des proportions bien décrites dans l'article).

Il est intéressant de constater que le modèle d'Epstein-Plesset (1950) n'est pas cité par Branger et Eckmann (1999) et n'est donc pas considéré comme étant à la source de leurs travaux. A noter aussi que Srinivasan et coll. (1999) présentent la relation entre le modèle d'évolution bullaire récent et l'équation d'Epstein-Plesset (1950). Il existe une petite différence au niveau des termes de la force de Laplace. L'équation d'évolution de Srinivasan et coll. (1999) comporte aussi le terme de Boyle-Mariotte qui n'est pas présent dans l'implémentation de Branger et Eckmann (1999). Le principal terme manquant est celui concernant le taux de perfusion tissulaire, introduit par van Liew et Hlastala (1969). Aussi, nous voyons l'équation d'Epstein-Plesset comme une référence incontournable pour l'expression de l'évolution bullaire au sein des solutions liquide-gaz, et dans le cas de bulles sphériques.

2.4 La modélisation Multigaz

C'est la partie qui a été la plus difficile à réaliser dans notre projet. L'échange simultané gaz multiples a été traité par Burkard et Van Liew (1994) mais nous ne disposons que du résumé de cette publication. L'article de Branger et coll. (2001) comporte de nombreuses simulations, mais les équations n'y sont pas rapportées et les auteurs mentionnent brièvement avoir suivi les prescriptions de Burkard et van Liew (1994). Heureusement, un principe d'extension aux gaz multiples, basé sur la loi de Dalton, est proposé en annexe de Srinivasan et coll. (1999) mais l'algorithme n'y est pas détaillé. Hugon et coll. (2011) présentent aussi un modèle multigaz, mais de façon insuffisamment détaillée pour en réaliser l'implémentation. Force est de constater que les auteurs ne délivrent pas dans leurs publications des solutions algorithmiques susceptibles d'être brevetées ou commercialisées dans des ordinateurs de plongée ! Nous nous sommes donc inspirés de Srinivasan et coll. (1999) pour reconstruire un modèle multigaz, qui reste, par choix délibéré, une extension de Branger et Eckmann (1999) et qui ressemble probablement à celui dont Branger et coll. (2001) exhibent les simulations. L'avantage est de bénéficier du bagage solide conféré par ce modèle: principes reconnus, comparaisons convaincantes avec les observations, paramètres physiologiquement plausibles, publication complète des équations de base avec des solutions analytiques, nombreuses simulations. Nous nous limiterons à exposer les bases théoriques qui ont servi à l'élaboration de notre reconstruction, puis d'en montrer les

propriétés avec des simulations, sans donner les détails algorithmiques, qui sortent naturellement du cadre de cet exposé.

3 LES PRINCIPES DE MODELISATION ADOPTES

3.1 Principes généraux

Nous avons réalisé une implémentation fidèle au modèle de Branger et Eckmann (1999), que nous avons dans un premier temps vérifiée en reproduisant leurs simulations, ainsi que celles de Dexter et Hindman (1997). Puis nous avons ajouté un terme de Boyle-Mariotte afin de modéliser l'évolution temporelle des variations de pression dans le contexte de la thérapie hyperbare. Nous représenterons ainsi les variations de pression définies par les tables thérapeutiques avec des rampes montantes ou descendantes. Les bulles sont initialisées avec un ou plusieurs gaz à une pression donnée, puis on calcule de façon itérative l'évolution temporelle du rayon bullaire en partant de ces conditions initiales. Nous pouvons varier tous les paramètres au cours de la simulation, en particulier les pressions et la composition des gaz ambiants. Lorsque ces variations n'existent pas, nous utiliserons aussi des formules analytiques développées par Branger et Eckmann (1999). Celles-ci estiment directement le temps de disparition d'une bulle sachant les conditions initiales. Par contre, ces équations analytiques ne s'appliquent pas lorsque la pression varie au cours du temps. Les tables profondes comportent une phase initiale à haute pression le plus souvent suivie d'une phase à faible pression à l'oxygène pur, et nous représentons ces phases par des rampes douces et des plateaux, ainsi que la variation de pression de gaz neutre.

Lorsque plusieurs gaz neutres sont en présence, il faut ajouter une équation différentielle par gaz pour décrire, en parallèle, la variation de pression partielle de chaque gaz présent à l'intérieur de la bulle. Pour cela, et pour représenter le phénomène de contre-diffusion, nous avons dû réaliser un développement complémentaire au modèle de Branger et Eckmann (1999). Les paramètres spécifiques de l'hélium, dans le cas du tissu cérébral (lipidique), ont été repris dans la publication de façon à assurer une concordance de résultats.

3.2 Les lois qui conditionnent l'évolution bullaire

Nous rappelons ici les principes physiques qui sous-tendent le modèle à fin d'en éclairer le fonctionnement. L'évolution bullaire dépend des gradients de pression, de la pression ambiante et des caractéristiques propres à chaque gaz. Les 4 lois qui régissent la physique des gaz contribuent à l'équation d'évolution du volume bullaire sont :

- La loi de Fick rend compte de la diffusion du gaz à travers le tissu jusqu'au sang d'où les gaz arrivent ou partent. La loi de Fick décrit le transport de molécules en fonction de la surface de diffusion (surface de la bulle) et du coefficient de diffusion du gaz dans le tissu. L'équation utilisée est une variante de la loi de diffusion à travers une interface entre deux milieux de concentrations différentes. Avec un modèle bullaire sphérique à deux compartiments, le gaz diffuse radialement entre la bulle et le sang sans qu'il existe une interface matérialisant la séparation entre milieu intra-bullaire et tissu (cette couche est prise en compte dans le modèle à 3 compartiments de Srinivasan et coll. (1999)). La variation de tension superficielle entre le sang et la pression régnant à l'intérieur de la bulle suit une fonction exponentielle qui est supposée stable dans le temps.

- La loi de Henry relie la pression de gaz à l'intérieur de la bulle à la tension superficielle du même gaz existant dans le tissu avec le coefficient de solubilité. On suppose que le gaz présent dans la bulle se dissout directement dans le tissu et inversement, au niveau de la surface de la bulle, sans passer par une couche de séparation.

- La loi de Boyle-Mariotte décrit la relation inverse entre pression et volume. En supposant la bulle imperméable, le volume de la bulle varie directement en fonction de la pression, mais avec des échanges, le terme de Boyle-Mariotte vient s'ajouter au terme de diffusion de Fick pour entraîner la variation du volume bullaire. Une augmentation de pression engendre à la fois une réduction de volume liée à la loi de Boyle-Mariotte, et une variation du gradient de concentration, ce qui accroît la diffusion et la réduction de volume.

- La loi de Dalton est utilisée dans la condition Multigaz. A l'équilibre, la somme des pressions partielles intra-bullaires est égale à la pression totale (additionnée du terme de Laplace). Ceci établit une interdépendance entre les gaz pour décrire l'équilibre mécanique de la bulle.

3.3 Analyse des contributions

Van Liew (1991) expose une vue synthétique exprimée en terme de système dynamique non linéaire impliquant des mécanismes de rétroaction positifs ou négatifs, dans le contexte de la décompression. A la remontée, le mécanisme de rétroaction positive accélérant l'apparition de bulles à partir de noyaux gazeux a pour point de départ l'apparition d'un gradient de diffusion de gaz neutre entre l'intérieur des bulles et l'environnement tissulaire.

Le gradient de diffusion entraîne un afflux de gaz par diffusion à l'intérieur de la bulle et son rayon augmente, la tension de surface diminue, ce qui entraîne une nouvelle diminution de la pression à l'intérieur de la bulle. Une diminution de la pression partielle de gaz intra-bulle augmente d'autant le gradient de diffusion depuis l'extérieur.

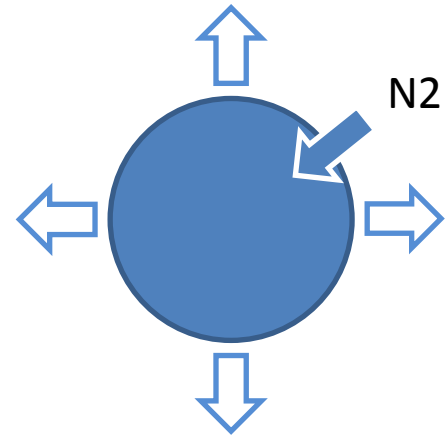
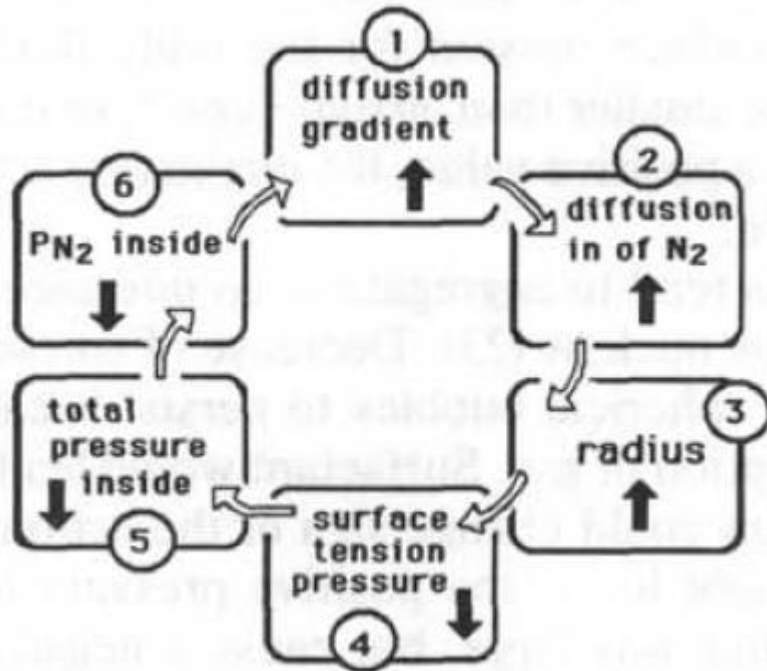
A la recompression, ce mécanisme s'inverse et une rétroaction négative engendre la disparition de la bulle : si le gradient de diffusion s'établit de l'intérieur vers l'extérieur de la bulle, le flux de diffusion de gaz neutres est sortant, le rayon de la bulle diminue, ce qui augmente la tension de surface, la pression totale et par conséquent la pression de gaz neutre à l'intérieur de la bulle. Le gradient de diffusion se trouve augmenté, et on reboucle. Selon ce mécanisme, le taux de vascularisation est important pour construire le gradient de diffusion, qui sinon s'annulerait par équilibration de la pression avec le compartiment tissulaire fermé et de volume limité. Il entraîne indirectement le mécanisme de diffusion depuis la bulle vers le tissu par évacuation du gaz vers la circulation sanguine.

Nous proposons un autre découpage conceptuel (Planches 3 et 4). Selon le mécanisme de van Liew (1991), la force de Laplace joue un rôle déterminant, car sans elle, le mécanisme de rétroaction serait rompu. Nous substituons à cette force une notion d'équilibre mécanique à laquelle elle participe, mais accessoirement. De notre point de vue, les trois contributions essentielles qui entretiennent la variation de volume bulleaire sont le gradient de diffusion, l'obtention de l'équilibre mécanique, et la géométrie de la diffusion, et ces contributions s'additionnent ou se potentialisent plus qu'elles ne s'enchaînent :

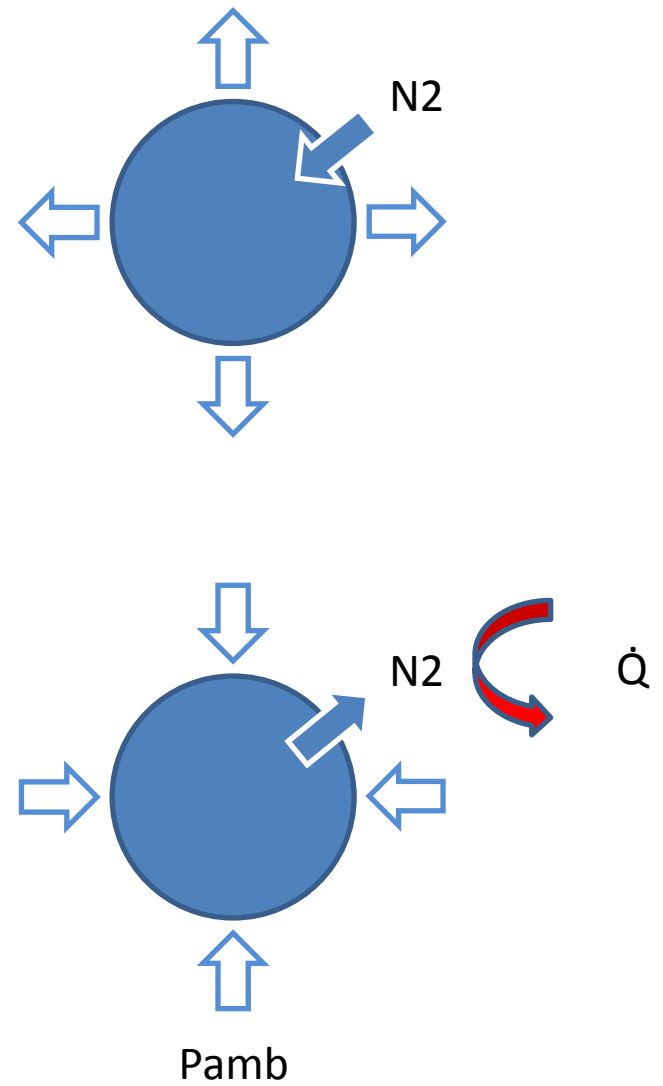
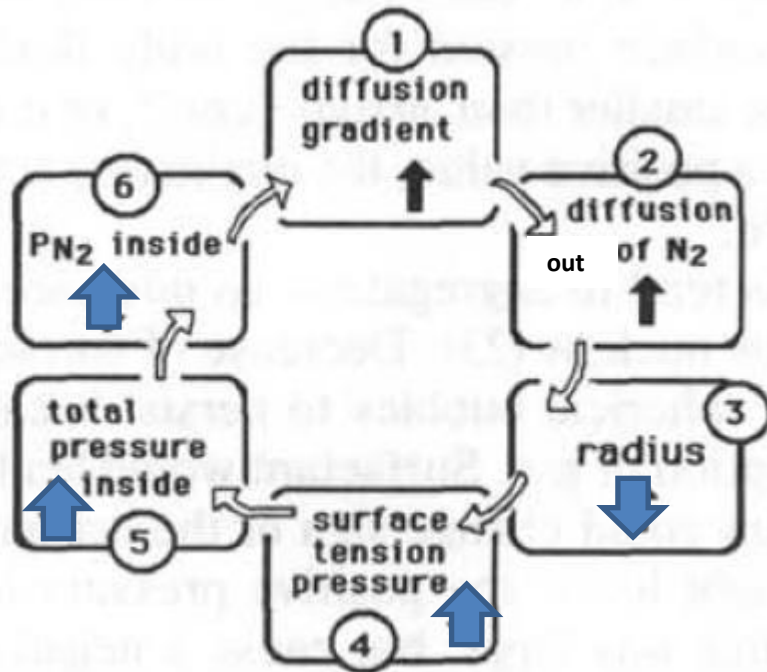
(1) Le gradient de diffusion est défini par la loi de Fick qui exprime le flux moléculaire entre la bulle et le flux sanguin à travers le tissu. Nous avons vu que la différence de pression est convertie en différence de concentration par multiplication avec le coefficient de solubilité. Ceci fait apparaître le produit solubilité.diffusibilité dans l'équation. La variation de rayon est directement dépendante de ce produit.

(2) L'équilibre mécanique de la bulle est représenté par l'égalité entre pression intra-bulleaire et pression totale additionnée de la force de Laplace. Le terme de pression totale est la différence entre la pression ambiante et la somme des pressions partielles tissulaires des gaz métaboliques. Les gaz métaboliques sont l'oxygène, le CO₂, la vapeur d'eau. Puisque l'oxygène, le CO₂ et la vapeur d'eau sont supposés infiniment diffusibles, ils entrent et sortent instantanément de la bulle. Ils ne participent donc pas à l'équilibre mécanique de la bulle. La contribution de la vapeur d'eau est une constante fixée à 47mmHg. Nous remarquerons que dans

LAPLACE: UN MECANISME DE RETROACTION POSITIVE QUI ACCELERE L'APPARITION DES BULLES



RENVERSER LA RETROACTION POSITIVE



DYNAMIQUE BULLAIRE

3 contributions

1a – Gradient de diffusion

Fick's Law

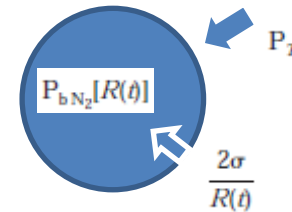
$$\frac{\partial V_{bN_2}(\dot{t})}{\partial t} = \frac{-P_{bN_2}[R(\dot{t})]}{P_B} \frac{dV(\dot{t})}{dt} = -DVC \cdot A$$

$$dV \cdot P_{bN_2} = \text{---} = \text{n moles}$$

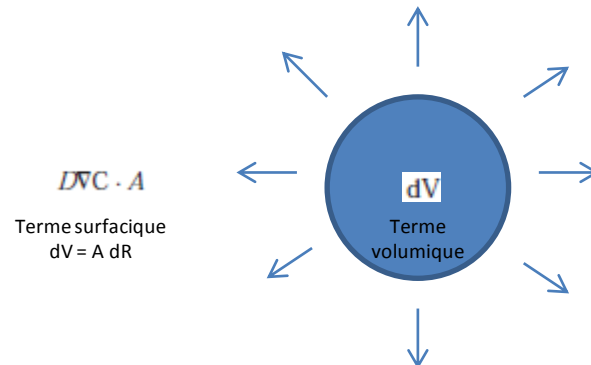
$$DVC \cdot A \cdot P_B \cdot dt = \alpha_{cl} \nabla P$$

2a – Equilibre mécanique

$$P_{bN_2}[R(\dot{t})] = P_T + \frac{2\sigma}{R(\dot{t})} \quad \text{Laplace}$$



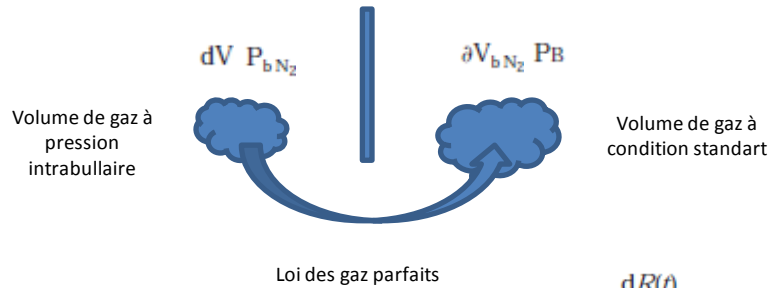
3a – Géométrie de la diffusion



DYNAMIQUE BULLAIRE

3 contributions

1b – Gradient de diffusion



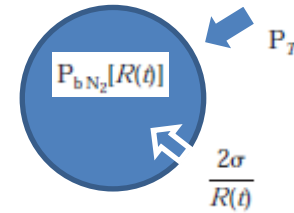
$$\frac{dR(t)}{dt} = -D\alpha_{ti}PB \left[1 - \frac{Pa_{N_2}}{P_{bN_2}[R(t)]} \right] \left[\frac{1}{R(t)} + \sqrt{2\beta} \right]$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = -D\alpha_{ti}PB \left[1 - \frac{Pa_{N_2}}{P_T + \frac{2\sigma}{R(t)}} \right] \left[\frac{1}{R(t)} + \sqrt{2\beta} \right]$$

2b – Equilibre mécanique

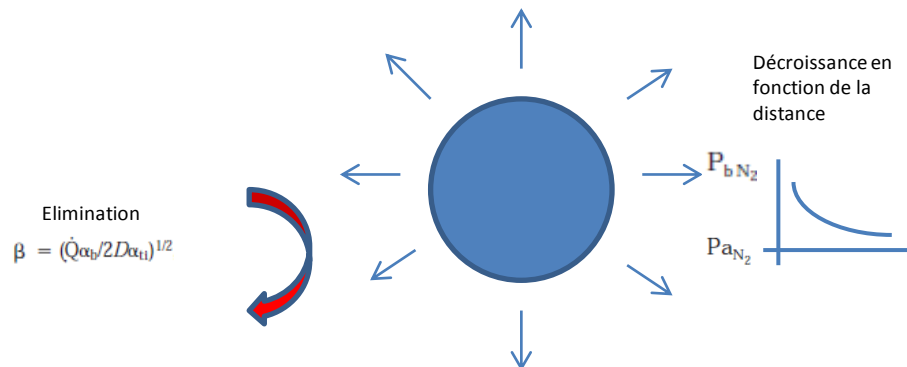
$$P_{bN_2} = P_B + \frac{2\gamma}{R} - (P_{tO_2} + P_{tCO_2} + P_{H_2O})$$

Gaz métaboliques

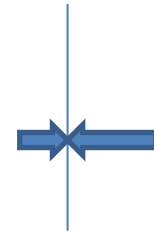


Theoretical and experimental intravascular gas embolism absorption dynamics
Annette B. Branger and David M. Eckmann
J Appl Physiol 87:1287-1295, 1999. ;

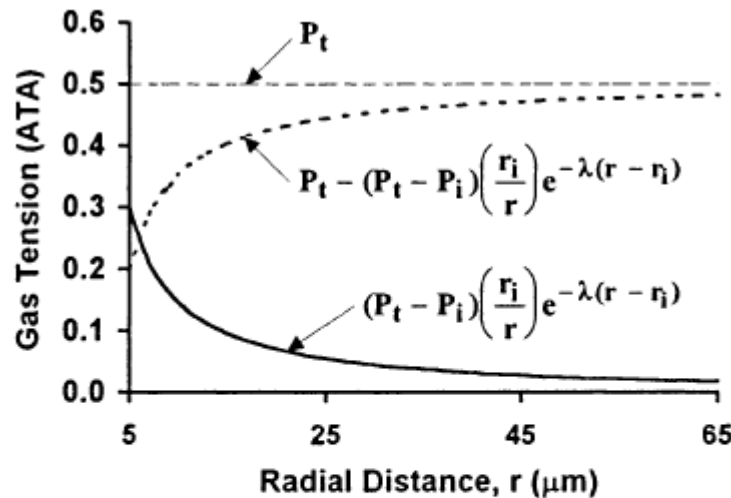
3b – Géométrie de la diffusion



MECANISME DE DIFFUSION A LA SURFACE DE LA BULLE



$$(P_t - P_i)$$



$$P_t - P_i = 0.3$$

In the absence of bubbles, there is no gas diffusion through the tissue and the tissue gas tension P_t is determined by Eq. 5b. The presence of a bubble alters this tension in the vicinity of the bubble, leading to a gas loss or gain that is proportional to the difference between the prevailing local gas tension P and the tissue gas tension P_t that would exist in the absence of the bubble (Fig. 1).

However, the positive exponential term vanishes due to the boundary condition at ∞ , leading to the following solution at any time, t (18)

$$P(r) = P_t - (P_t - P_i) \left(\frac{r_i}{r} \right) e^{-\lambda(r-r_i)}, \quad r \geq r_i \quad (12)$$

The pressure gradient at the bubble surface is obtained by differentiating Eq. 12

$$\left. \frac{\partial P}{\partial r} \right|_{r=r_i} = (P_t - P_i) \left(\lambda + \frac{1}{r_i} \right) \quad (13)$$

Terme de perfusion en commun avec la théorie Haldanienne

Fig. 1. Solution for two-region model and its components given by Eq. 12, showing how diffusion of gas through the tissue affects tissue gas tension in the vicinity of the bubble. All components are slowly varying functions of time, in accord with quasi-static approximation. Diffusion contribution to mass balance is proportional to area under bottom curve shown by solid line. Parameter values are as follows: tissue gas tension far away from bubble (P_t) = 0.5 atmospheres absolute (ATA); gas pressure in bubble (P_i) = 0.2 ATA; inner radius of boundary layer (r_i) = 5 μm ; coefficient associated with the sink term of the diffusion equation (λ) = 0.004 μm^{-1} .

les modèles, la pression partielle de CO₂ possède une valeur standard (45,8mmHg) car ce gaz est tamponné et très stable, et que d'autre part, la pression partielle d'oxygène est fixée à une faible valeur (42,8mmHg) comparable à la pression veineuse en oxygène à respiration normale. Ceci entraîne une somme de pressions partielles de gaz métaboliques relativement faible ($42,8+45,8+47=135.6\text{mmHg}$), ce qui magnifie la pression intra-bullaïre sous l'influence de la pression ambiante.

(3) La troisième contribution est liée à la géométrie de la diffusion. Selon la loi de Fick, la variation de volume intra-bullaïre produite par la diffusion au travers de la surface bullaïre est proportionnelle à la surface bullaïre. Par contre, la variation de rayon correspondant à cette même variation de volume est inversement proportionnelle à la surface bullaïre. La diminution de la surface bullaïre liée à la réduction du volume bullaïre par diffusion sous l'influence du gradient est donc compensée. Cette diminution n'engendre pas en elle-même de ralentissement de la vitesse de réduction du rayon. Par contre, la fonction de diffusion qui relie la pression intra bullaïre à la pression artérielle (ou plus exactement, à la pression qui existerait en l'absence de bulle) est une fonction exponentielle (Planche 5, avec une figure tirée de Srinivasan (1999)) qui dépend de la valeur du rayon : elle croît d'autant plus vite que le rayon est petit et inversement. Ceci accroît beaucoup la vitesse de disparition de la bulle lorsque le rayon est petit. Par ce biais, le terme de la fonction d'élimination dépendant du taux de vascularisation vient aussi s'ajouter.

Les explications classiquement données sur la physique de l'évolution bullaïre prêtent un rôle central à la force de Laplace (Broussolle et coll. (2006), Wattel et Mathieu (2002), Dao (2012)). Mais nous verrons qu'en milieu hyperbare, le gradient de diffusion et l'équilibre mécanique conféré par la différence entre pression ambiante et pression partielle d'oxygène présente dans les tissus, sont de loin les contributions principales. La force de Laplace est beaucoup trop petite pour jouer un rôle significatif. Le modèle a été étudié dans le cas de bulles allongées (Branger et Eckmann (1999)). La forme de la bulle influe surtout sur la géométrie de la diffusion et dans une moindre mesure sur la force de Laplace, celle-ci restant constante tant que la bulle n'atteint pas l'état sphérique. Une moindre diffusion est responsable du ralentissement de la disparition des bulles allongées.

3.4 Le rôle complexe de l'oxygène

L'oxygène est considéré comme un gaz « infiniment diffusible » dans les équations du modèle de Hlastala et van Liew (1969) et ses variantes. Les gaz métaboliques sont toujours en équilibre entre la bulle et son environnement puisqu'ils diffusent instantanément. Leur influence est soustraite de la pression ambiante P_b . On y inclut

également la vapeur d'eau et le CO₂. L'équation d'équilibre entre la pression intrabulle et la pression ambiante est donnée par :

$$P_{bN_2} = P_B + \frac{2\gamma}{R} - (P_{tO_2} + P_{tCO_2} + P_{H_2O})$$

Le rôle et la signification de la fenêtre d'oxygène pour la décompression des bulles ont été analysés par van Liew et coll. (1993). La fenêtre oxygène entraîne une différence de pression partielle des gaz neutres entre l'intérieur et l'extérieur des bulles. L'estimation de pression partielle d'oxygène et de CO₂ dans les tissus sont nécessaires pour le calcul de la fenêtre oxygène et pour effectuer les calculs de croissance ou de décroissance des bulles. Mais ces évaluations sont entachées de nombreuses incertitudes. Avec des simplifications importantes, la fenêtre oxygène a été évaluée dans des conditions très variables. La fenêtre augmente avec la pression ambiante, mais avec une limitation pour des très hautes pressions, jusqu'à 2 ATA ou plus dans des environnements hyperbares. Avec l'oxygène plutôt que l'air, la fenêtre est environ 10 fois plus large dans des environnements hyperbares. Au-delà de ces simplifications, il y a d'autres facteurs qui s'additionnent ou s'opposent à son action.

Les valeurs de pression partielle d'oxygène tissulaire (40-43mmHg) choisies pour les simulations sont des pO₂ veineuses à pression atmosphérique. Cela a pour effet de magnifier la valeur de pression totale imposée sur la bulle. En effet, l'équilibre mécanique de la bulle est une égalisation entre la pression intrabulle (orientée de l'intérieur vers l'extérieur) et la somme (Pression totale+force de Laplace). Comme expliqué précédemment, la pression des gaz infiniment diffusibles est soustraite à la pression ambiante pour obtenir la pression totale. Si la pression totale est plus grande, la pression intra-bulle est également plus grande, ce qui favorise le dégazage de la bulle, car on augmente la différence entre pressions intra-bulle et tissulaire de gaz neutres. De plus, le gradient de diffusion est accru en n'apportant pas de gaz neutre, tout en maintenant la pression intra-bulle par le biais de la pression ambiante. La somme de ces deux effets (équilibre mécanique+gradient) est classiquement intriquée dans la notion de « fenêtre oxygène », réputée opaque, mais qui est essentielle. Reprenons son explication physiologique : (1) lorsque la pression partielle d'oxygène est très élevée, l'hémoglobine est saturée, et de l'oxygène dissous est porté par le sang jusqu'aux tissus, (2) la pression ambiante produite par l'oxygène respiré comprime donc les bulles, mais l'oxygène dissous, présent en très faible quantité, est entièrement métabolisé par les tissus (3) cette rapide disparition de l'oxygène au niveau des tissus, où se trouvent les bulles, « aspire » le(s) gaz neutre(s) en dehors des bulles, sans que l'oxygène ne puisse pénétrer de façon notable à l'intérieur

des bulles. Dans cette explication, l'assertion suivant laquelle « l'oxygène disparaît tout en autorisant le maintien local de la pression ambiante », apparaît très ambiguë. Avec l'équation d'équilibre, la pression ambiante sert à définir la pression régnant à l'intérieur de la bulle, mais physiquement, le système n'est jamais en équilibre. Rappelons aussi que le modèle ne représente pas une bulle isolée, mais un ensemble bulle+tissu. Pour préserver une vision cohérente de ce phénomène, il faut imaginer que la bulle est comprimée « avant » la disparition de l'oxygène. Ce mécanisme est puissant lorsque la pression d'oxygène est élevée, mais il est évident que physiologiquement, il s'applique avec une très grande hétérogénéité.

Le modèle rend globalement compte de l'efficacité de l'oxygène pur pour obtenir la réduction bullaire, suivant le principe de la « fenêtre oxygène ». Remarquons que les modèles Haldaniens expliquent l'évacuation des gaz par la différence de pression partielle ΔP du gaz entre les tissus et la circulation sanguine, et que par ce biais, la fenêtre oxygène s'applique aussi bien à ces modèles (Le Péchon, 2010). Le gradient bullaire est semblable puisqu'il se situe entre l'intérieur de la bulle et le tissu, qui est lui-même drainé par la circulation sanguine. Mais ils n'ont bien entendu pas d'équivalent pour la contribution de l'équilibre mécanique à ce phénomène.

La prise en compte de l'oxygène dans les simulations de Branger et Eckmann (1999) pourrait s'écarter sensiblement de la réalité physiologique et le modèle présenterait des limitations en conséquence. En particulier, l'oxygène n'est pas infiniment diffusible et la valeur de pression partielle tissulaire introduite dans le modèle est fixée à un niveau peut-être exagérément bas. Il n'y a pas non plus de plafonnement de la fenêtre oxygène (rappelons que la condition pour obtenir cet effet est de métaboliser l'oxygène dissous). Toutefois, une modélisation explicite de la pression partielle d'oxygène est difficile à réaliser avec précision, car il faudrait tenir compte de la position de la bulle (au sein des tissus, plutôt en amont dans le réseau artériolaire, ou en aval dans le réseau veineux ...), de la consommation, de la fixation sur l'hémoglobine, de sa solubilité et sa diffusivité... Le choix de valeurs plus élevées pour la pression tissulaire d'oxygène, ou la modélisation de sa variation en fonction de la pO_2 respirée sont certes réalisables, mais cela ne s'impose pas, car la modification de pression introduite dans l'équation d'équilibre mécanique resterait faible. D'ailleurs, Branger et coll. (2001) n'appliquent avec prudence qu'une faible variation de la pO_2 tissulaire pour les conditions hyper-oxygénées (jusqu'à 60mmHg), que nous n'avons pas retenue par souci de simplicité. A priori, cela ne modifie pas sensiblement les principaux effets, mais ajoute un degré de complexité supplémentaire. Le modèle de Himm et Hommer (1999) visant

à montrer l'effet d'une bascule de composition en gaz neutres (switch) entre azote et hélium, ou avec l'oxygène pur, intègre des équations spécifiques pour l'oxygène. Les auteurs ne parviennent pas à mettre en évidence un avantage pour l'hélium, à moins d'introduire un hypothétique terme d'échange à contre courant (CCE).

Lillo et Parker (2000) ont aussi introduit l'oxygène comme facteur de risque potentiel pour la décompression, en plus des risques associés aux autres gaz inertes. Selon eux, l'oxygène n'est pas métabolisé rapidement et il possède aussi un rôle dans la formation des bulles. Néanmoins, le risque ajouté diminuerait très rapidement durant la décompression. Des modèles probabilistes ont également tenu compte de l'élévation de la pression d'oxygène pour calculer le risque de maladie de décompression. L'oxygène est également impliqué dans les cinétiques d'entrée ou de sortie de l'azote en affectant la circulation centrale ou périphérique, par la vasoconstriction induite par l'hyperoxie. Lillo et Parker (2000) pointent les limitations de la modélisation des effets de l'oxygène au regard de la complexité ajoutée dans les modèle, car finalement, ces modèles plus complexes d'évaluation du risque donnent des résultats similaires aux modèles plus simples.

3.5 Vision systémique

D'une manière générale, il vaut mieux disposer d'un modèle simple et robuste, ayant un pouvoir explicatif ou prédictif plus limité, mais plus fiable. Un modèle simple peut être testé au regard de données expérimentales recueillies dans des conditions bien contrôlées. Le modèle de Branger et Eckmann (1999) bien que présentant de nombreuses simplifications arbitraires a été comparé quantitativement par leurs auteurs à des observations. D'autre part, une approche réductionniste et simplificatrice de la modélisation des bulles peut toujours, dans un second temps, être associée à une vision systémique, intégrant d'autres facteurs, de façon à envisager la reconstruction d'un modèle global à partir de composants simples et robustes. Par ailleurs, les lacunes explicatives d'un modèle simple sont plus faciles à identifier que celles d'un modèle comportant des paramètres libres plus nombreux et permettant un ajustement *had hoc* des observations, qui a tendance à en masquer les lacunes.

Parmi les modèles systémiques, citons les simulations globales (Planche 6) de Gutvik et Brubakk (2009) qui visent à prédire le taux de bulles circulantes observé par ultrasons au décours d'une décompression. Dans ce modèle, le corps humain est divisé en petits éléments chacun associés à des caractéristiques physiologiques particulières. Pour chaque élément, un bilan de volume entrant et sortant est réalisé en fonction du taux de perfusion local. Il est possible de doter les différents compartiments de paramètres locaux afin de recomposer un modèle global, et de considérer les modèles

SIMULATIONS GLOBALES

Christian R. Gutvik, and Alf O. Brubakk

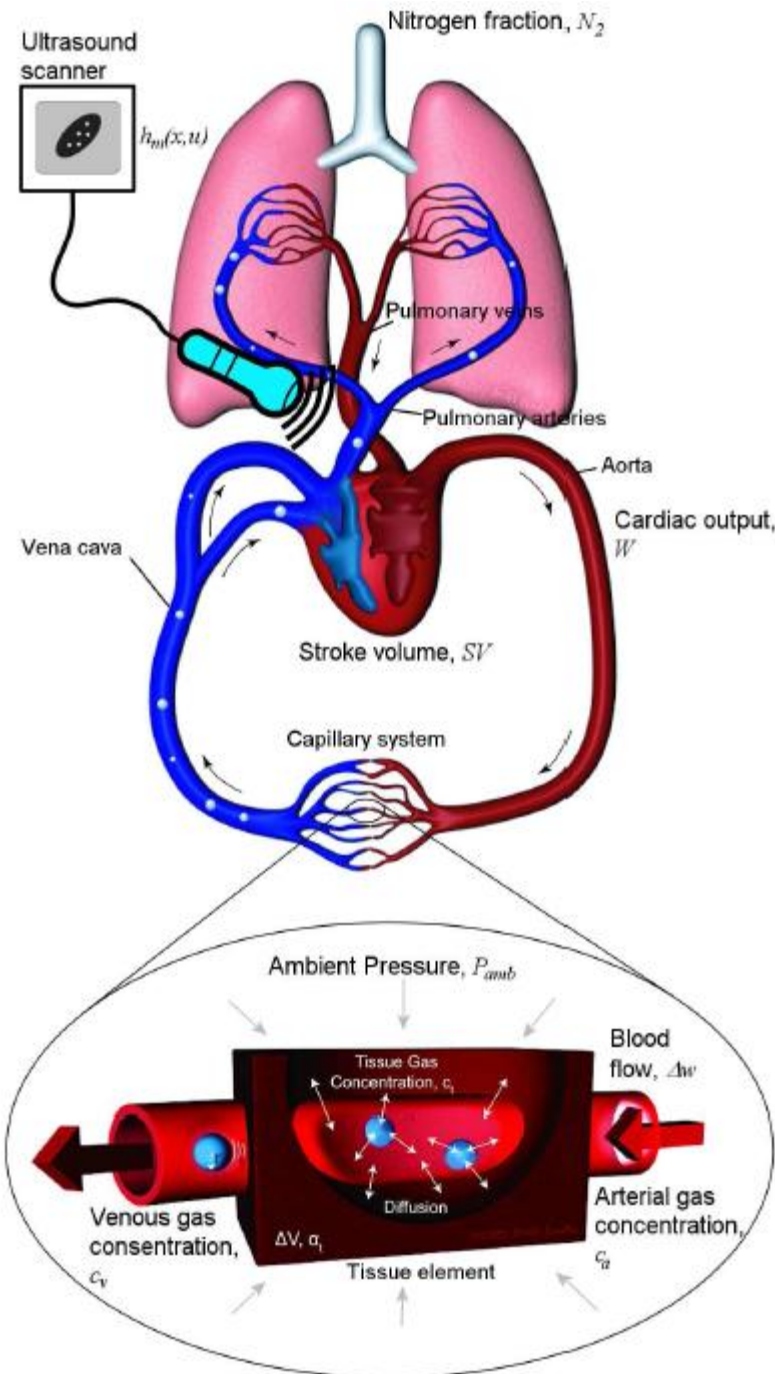
The purpose of the respiratory system is to exchange oxygen and carbon dioxide between the environmental air and intra cellular processes. Inert gases (e.g. nitrogen if breathing gas is air) takes part in the diffusion processes as well. The arterial blood vessels branches off to a fine-meshed net of capillaries where gas exchanges with the tissue. By dividing the body into sufficiently small elements, constant physiological conditions can be assumed. Fig. 1 shows a small volume element ΔV of a tissue. A blood vessel with a small blood flow Δw perfuses the element. Assuming one inert gas only, the volume element ΔV follows the molar gas balance:

$$\begin{aligned} & \text{accumulation of molecules in tissue} \\ & + \text{molecules released to gas phase} \\ & = \text{flow of molecules in} - \text{flow of molecules out} \end{aligned} \quad (1)$$

$$\dot{n}_t + \dot{n}_g = c_a \Delta w - c_v \Delta w \quad (2)$$

where \dot{n}_t is the time derivate of the number of gas molecules in tissue [mol/min], \dot{n}_g is the flow of molecules that separates to gas phase in the bubbles, c_a and c_v is the gas concentration in the artery and vein respectively [mol/ μm^3] and Δw is a time-varying blood flow [$\mu\text{m}^3/\text{min}$]. The small element is assumed to have N_b bubbles with the same size. Then the total flow of molecules released to gas phase is $\dot{n}_g = N_b \dot{n}_b$, where \dot{n}_b is the flow of molecules into one single bubble. Gas concentration in the tissue is given by $c_t = \frac{n_t}{\Delta V}$. The time derivate of inert gas concentration then follows:

$$\Delta V \dot{c}_t = \Delta w (c_a - c_v) - N_b \dot{n}_b \quad (3)$$



NIVEAU SYSTEMIQUE

A model for influence of exercise on formation and growth of tissue bubbles during altitude decompression

Philip P. Foster, Alan H. Feiveson, Roland Glowinski, Michael Izygon and Aladin M. Boriek

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 279:R2304-R2316, 2000.

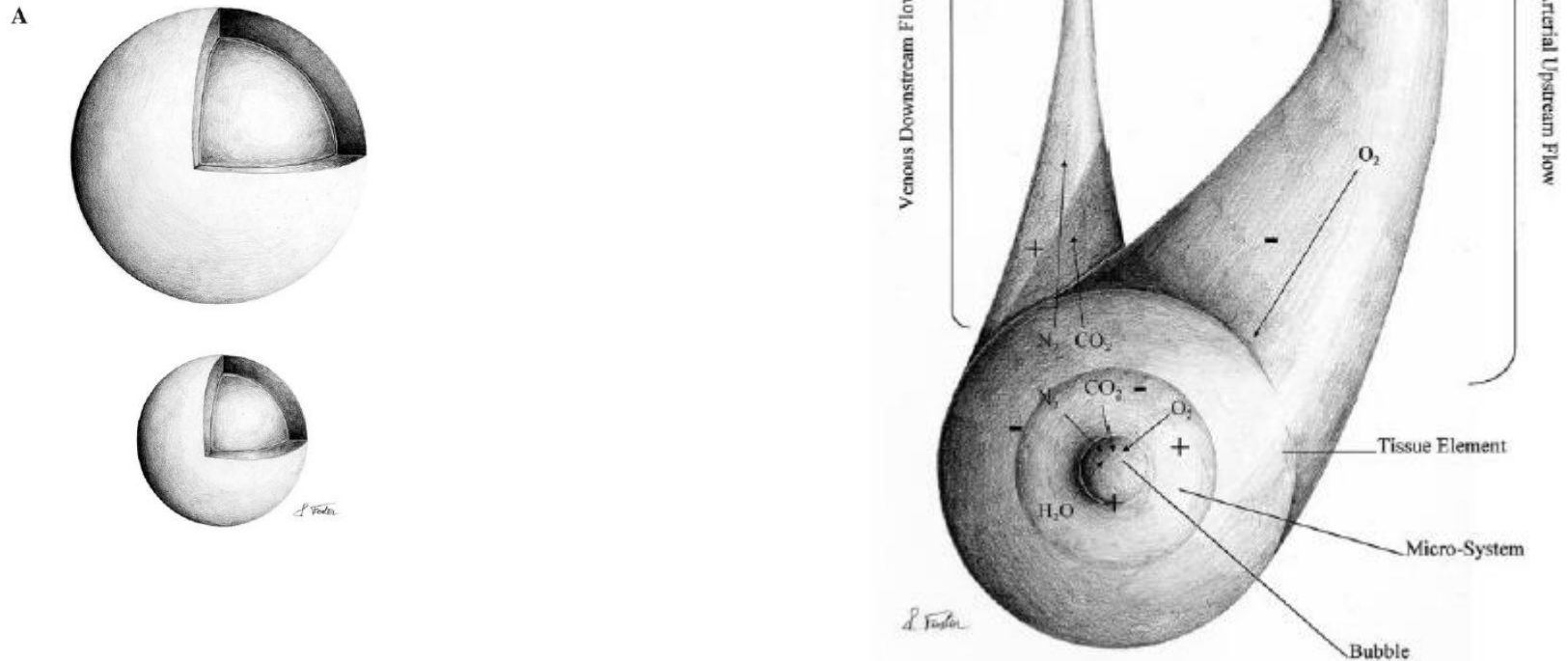
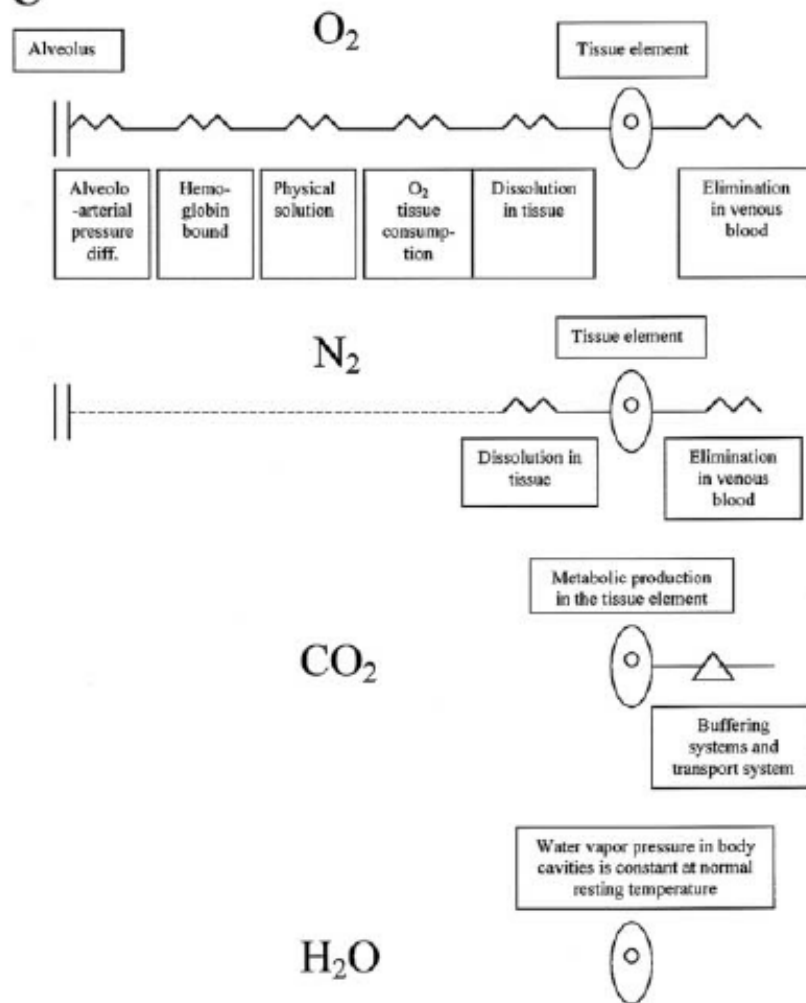
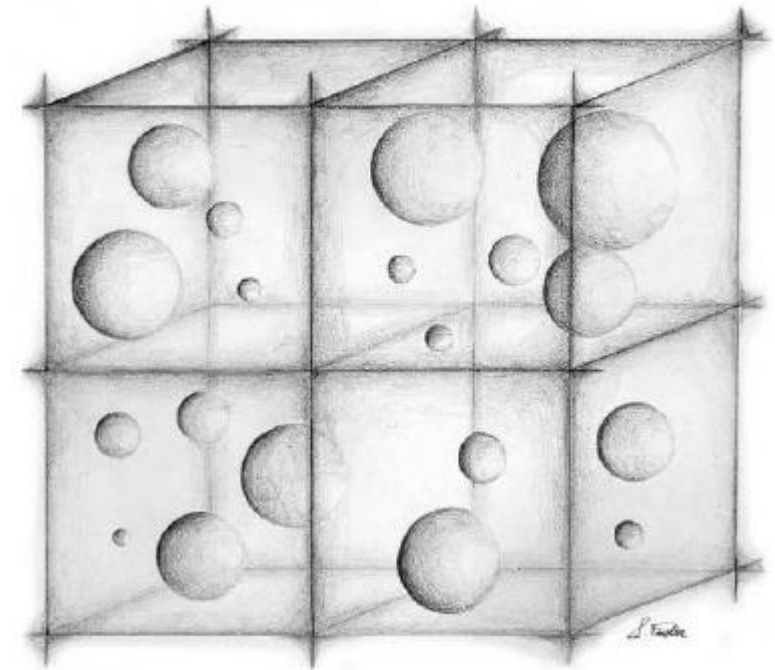


Fig. 1. A: views of the microsystem for 2 bubble sizes. The bubble is coated with a thin adsorbed protein layer, which is a barrier for the diffusion of gases into and out of the bubble. The spherical tissue shell surrounding the coated bubble of volume V_{tot} is proportional to the bubble volume (V_b) and continually redefined as the bubble grows or decays ($V_{tot} = hV_b$). We assume that $h = 2$. B: periphery of spherical tissue element (part of the macrosystem) envelops the microsystem, an imaginary smaller and inner spherical volume without any real interface. The microsystem contains the bubble and the surrounding tissue shell, which is sufficiently small so that any gas moles entering or leaving the tissue shell are also involved in exchanges across the bubble diffusion barrier. Movement of gas is illustrated by arrows. Direction of gas fluxes during the initial explosive bubble growth phase is shown; later during decay, flux directions of certain gas species may be reversed. Sign (+ or -) of gas flux is obtained according to the rule described in METHODS.

C



D



C: pressure gradients and structural and functional barriers. Six O_2 physiological resistances in series modify the O_2 pressure gradient to the bubble (Eq. 9). In the case of N_2 , only 2 functional barriers, the tissue dissolution and elimination, are critical (Eq. 7). Because we simulate submaximal levels of exercise, the total content of CO_2 increase in the tissue should not exceed the removal capacity by blood flow. Therefore, we derived our equations for a constant PCO_2 in tissue of 6.13 kPa (46 mmHg). D: tissue region is made up of n identical and homogeneous volumes, the units of tissue volume. Four of these units are pictured by cubes that contain bubbles. In each unit of tissue volume, bubbles of different age and size follow a Poisson distribution. Mean for the Poisson distribution is 6.

locaux comme des briques élémentaires. Notons que c'est aussi une tentative indirecte d'explicitation des compartiments de Haldane avec un modèle bullaire.

La vision systémique de Foster et coll. (2000) est un second exemple (Planche 7). Dans ce modèle, les bulles sont entourées d'une limite de protéines absorbées qui constituent une barrière de diffusion pour les gaz. Un compartiment entoure la bulle constituée de tissu sans véritable limite, mais ce compartiment est suffisamment petit pour que toute entrée ou sortie de gaz dans le tissu entraîne aussi une diffusion à travers l'interface gaz intrabullaire/tissu. Ceci rejoint le modèle à trois compartiments de Srinivasan et coll. (1999). Le compartiment tissulaire est ensuite intégré dans un flux artériel entrant et un flux veineux sortant jusqu'à une unité alvéolaire. Les gradients de pression pour les différents gaz en présence sont ensuite détaillés. Dans ce schéma, la modélisation du rôle de l'oxygène est la plus complexe, comme discuté plus haut. Enfin, pour chaque unité de volume tissulaire, on ajoute un mécanisme d'apparition et de disparition de bulles suivant une loi de Poisson ponctuelle.

Ce type de modèle permet d'évaluer la variation du volume total de gaz présent dans l'organisme (c'est un objectif classique en décompression). Plutôt que de suivre cette voie, nous proposons d'évaluer les effets de la compression en appliquant le modèle simple sur un large spectre de volumes allant de 1 à 1000 nl, afin de représenter une population de bulles de tailles variées. Nous testerons 2 types de tissus, l'un lipidique et l'autre aqueux. Nous avons repris les paramètres de Branger et coll. (1999, 2001) à l'exception des paramètres de solubilité et de diffusivité de l'hélium dans le milieu aqueux, qui ont été ajustés séparément (voir la table en annexe). Ainsi, nous cherchons à valider notre modèle dans le contexte d'application thérapeutique de l'embolisme gazeux iatrogène ou des accidents de décompression, sans faire appel à un degré de complexité supplémentaire.

4 LES SIMULATIONS

4.1 Ajout du terme de Boyle-Mariotte et évolution temporelle

Sur la figure 1, nous montrons une simulation de la disparition d'une bulle de 1 μ l avec un profil typique de table à l'air (20% d'oxygène, 80% d'azote) sous une pression de 6 ATA. La pression ambiante varie de 1 à 6 ATA avec un temps de montée de 2 min, un plateau de 15 min et une descente à 2,8 ATA en deux minutes jusqu'à la disparition de la bulle. Ce profil ressemble à celui d'une table de type USN6A, en dehors des vitesses de transition un peu rapides. La proportion d'azote dans la première phase est de 80% et s'annule à la fin de la descente pour débiter une seconde période avec de l'oxygène pur. La variation de volume bullaire suit l'augmentation

Simulation de la disparition d'une bulle de 1 μ l à 6 ATA (USN6A)

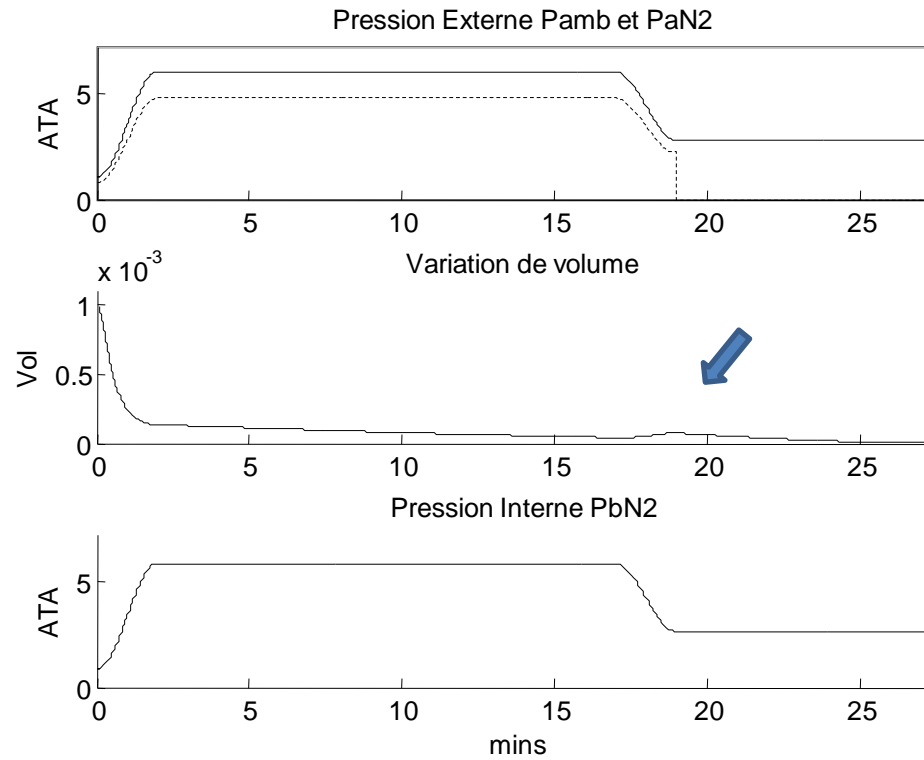


figure 1

Effet Pression par incursion à 4 ou 6 ATA à l'air

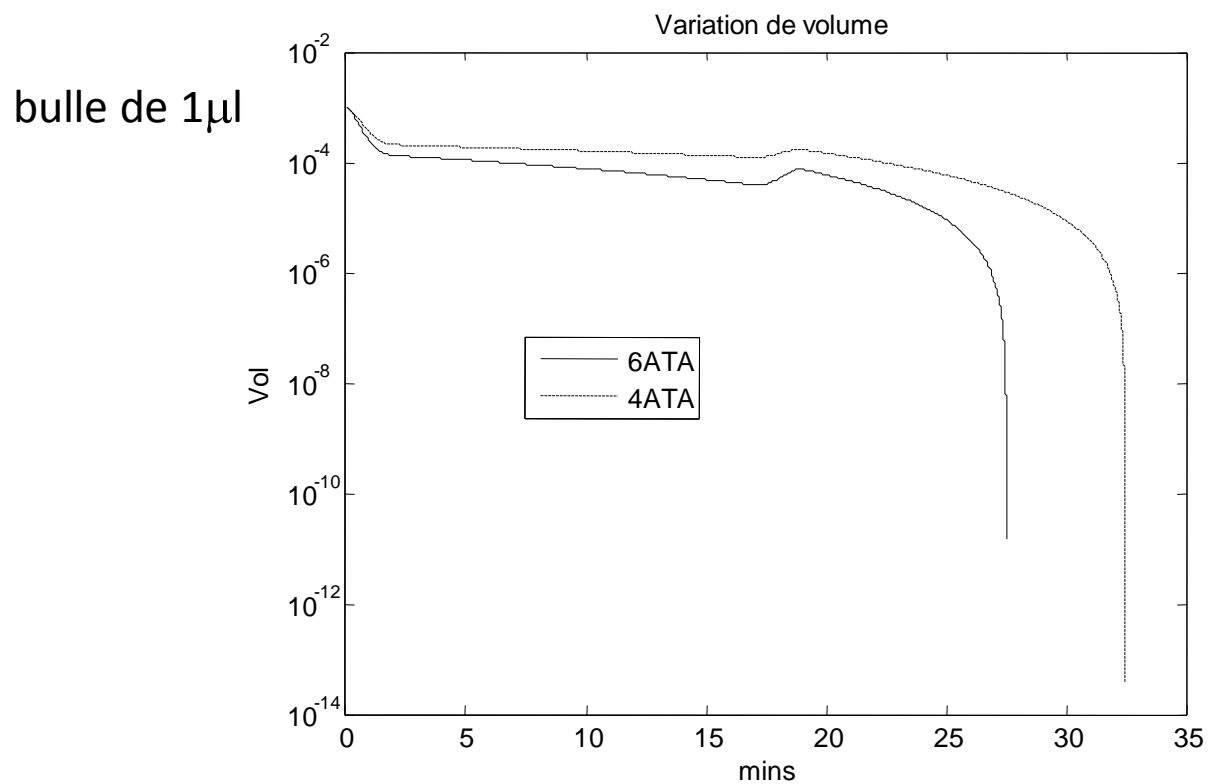


figure 2

de la pression ambiante suivant l'effet pression, puis le volume diminue régulièrement jusqu'à la transition descendante. On observe alors que l'effet Boyle-Mariotte produit une augmentation transitoire de volume. La bulle disparaît en 27,5 minutes, après le passage à l'oxygène pur. La pression interne de la bulle suit toujours la pression ambiante et il existe une petite augmentation avant la disparition totale. La figure 2 montre la variation de volume suivant une échelle semi-logarithmique afin de visualiser le profil de décroissance en fin de régression et les différences entre plusieurs conditions. Cette figure montre l'effet pression et la différence entre une table à l'air à 4 ATA et une table à l'air à 6 ATA. Nous observons un gain d'environ cinq minutes lié à une décroissance initiale plus prononcée, et les décours temporels sont ensuite quasiment parallèles.

Nous montrons avec la figure 3 que l'effet de la force de Laplace est négligeable en comparant les évolutions temporelles avec et sans tension superficielle ($\gamma=0$). La différence de temps de régression est inférieure à 1s et le module de la force de Laplace ($2\gamma/R$) augmente juste avant la disparition de la bulle, avec une valeur maximale $\sim 0,5$ ATA, lorsque la bulle est de taille infime. Nous en déduisons que, dans le cadre de la recompression, et pour des bulles de taille supérieure à 1nl , la force de Laplace n'intervient pas significativement au cours de la décroissance bullaire. Ceci va à l'encontre du mécanisme de régression des bulles classiquement exposé.

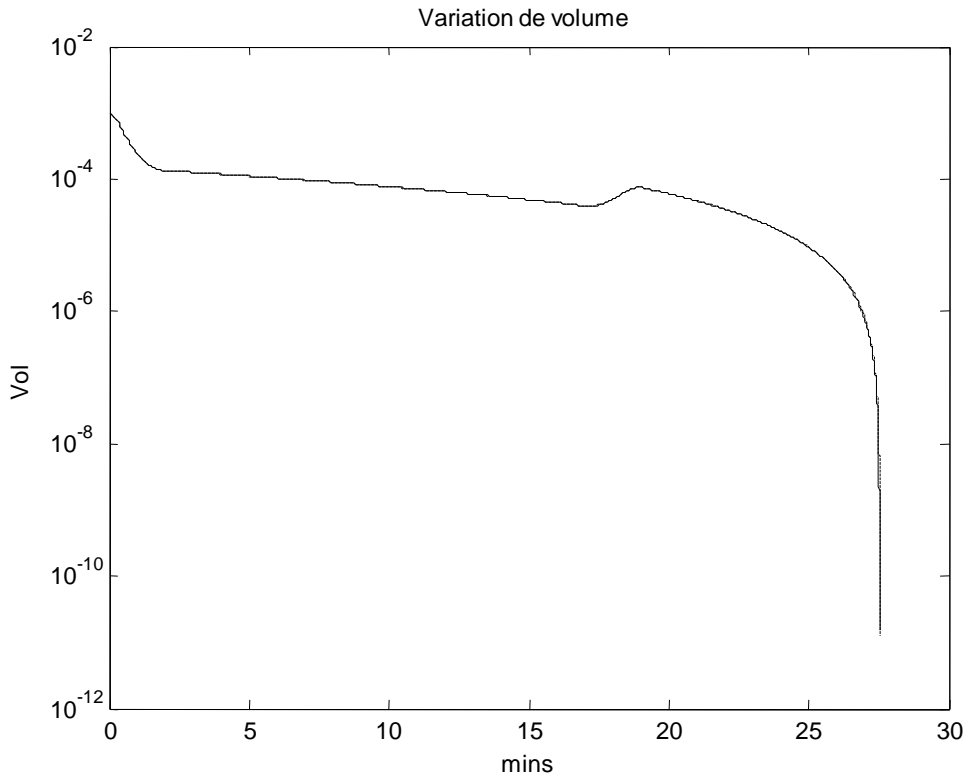
La figure 4 montre l'effet de la transition vers l'oxygène à 2,8ATA par rapport à l'absence de cette transition (plateau continu à 6 ATA). Nous voyons un rebond du volume lié à la transition, compensé par le passage à l'oxygène pur. La bulle disparaît avec un gain de temps d'environ 4 minutes. En résumé, si l'effet pression et celui de la fenêtre oxygène, grâce au gradient de pression partielle de gaz neutre, influent sur le temps de disparition, la force de Laplace est beaucoup trop petite pour jouer un rôle. Tout au plus assiste-t-elle la dissolution de très petites bulles, dont on discute aussi la structure physique à petite échelle (Letellier et Turmine (2012)). Nous concluons que, si la force de Laplace est essentielle à considérer en décompression, comme composante péjorative susceptible d'engendrer la croissance des bulles par un effet de rétroaction positive, ce n'est pas un facteur déterminant pour entraîner la disparition des bulles de « grande » taille.

4.2 Quantification de l'effet de contre-diffusion

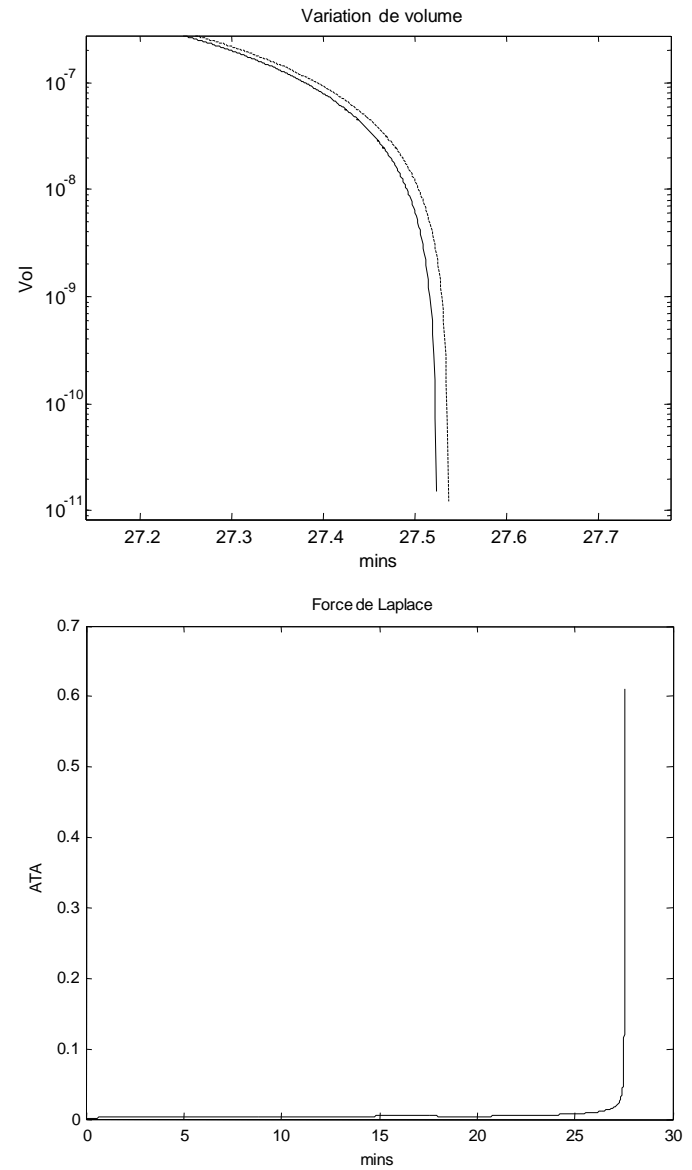
Nous effectuons des simulations avec notre modèle multigaz dans les conditions de Branger et coll. (2001), d'abord dans un but descriptif avec des bulles unitaires afin d'analyser les phénomènes,

Laplace est négligeable

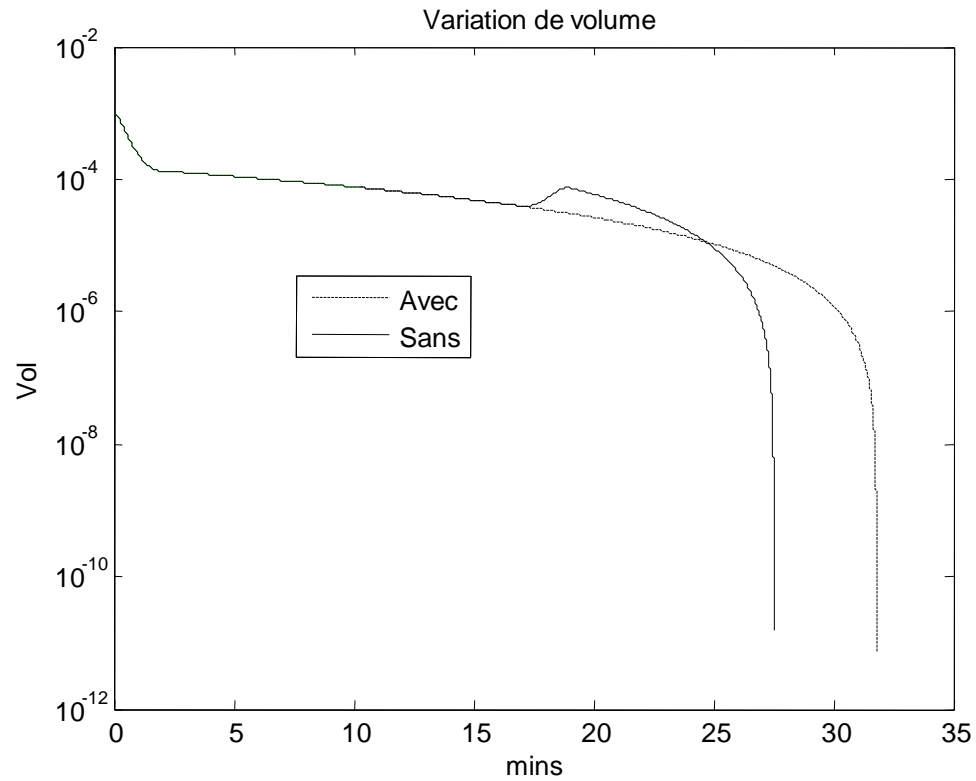
figure 3



bulle de $1\mu\text{l}$



Bascule oxygène en fin d'incursion à 6 ATA à l'air (USN6A)



bulle de $1\mu\text{l}$

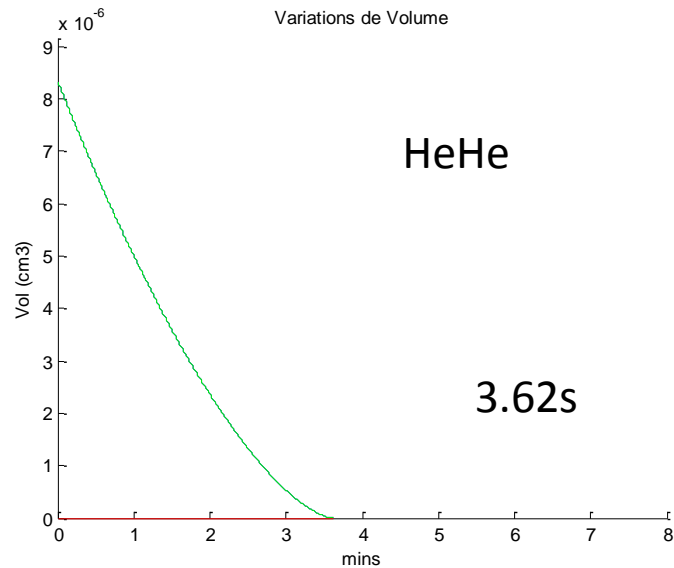
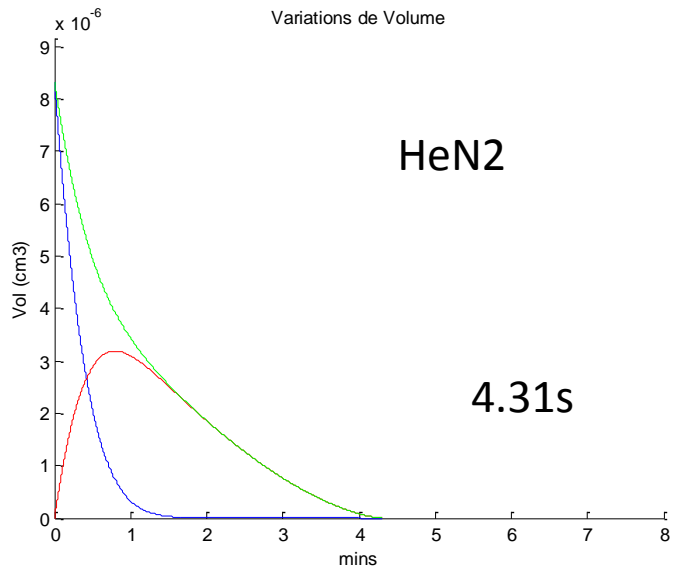
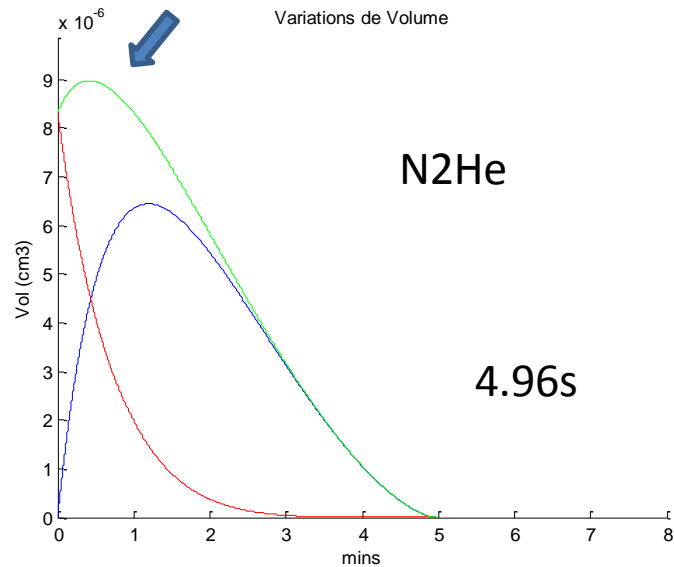
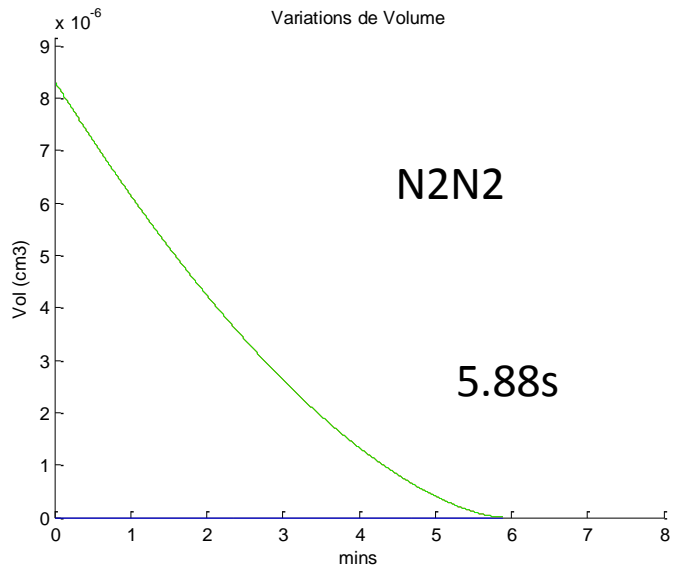
puis avec un objectif analytique, avec une gamme de volumes initiaux. Les paramètres de diffusivité et de solubilité de l'azote et de l'hélium sont ceux exposés dans cet article (voir table en annexe).

Tout d'abord, nous simulons la disparition d'une bulle de 50 nl à 6 ATA dans 4 conditions (Planche 8): la bulle est initialisée avec un contenu en azote ou en hélium, puis elle est comprimée en présence d'azote (d'Air 20:80) ou d'hélium (d'Héliox 20:80). Le volume initial est fixé en appliquant directement la loi de Boyle-Mariotte sur la bulle dont le contenu est constitué de gaz neutre. Pour cela, nous divisons le volume par la pression ambiante, soit $50/6=8,33\text{nl}$. Ceci diffère de l'initialisation présentée dans l'article (6,9nl) dont le principe n'est pas exactement le même. Sur la figure, les volumes partiels d'azote et d'hélium sont figurés de façon à montrer l'effet de contre-diffusion. Dans un premier temps, une bulle d'azote comprimée avec de l'Héliox voit son volume augmenter légèrement par contre diffusion, car au début, un volume d'hélium plus important que le volume d'azote sortant pénètre dans la bulle. Puis l'hélium ressort sous l'influence du gradient auquel il est soumis, lorsque le volume d'azote présent dans la bulle devient très faible. Finalement, le temps de disparition en présence d'hélium (5s) est inférieur au temps de disparition avec l'air (6s). Lorsque l'hélium est le seul gaz neutre présent dans la bulle, il en sort plus rapidement que l'azote sous l'influence du gradient produit par la fenêtre oxygène ($6 \times 0,2=1,2$ ATA) la pression d'hélium étant supérieure dans la bulle (près de 6 ATA) par rapport à la tension d'hélium tissulaire. Soulignons le fait qu'à ce moment là, l'hélium ne ressort que par le biais de la fenêtre oxygène, si on exclue la force de Laplace.

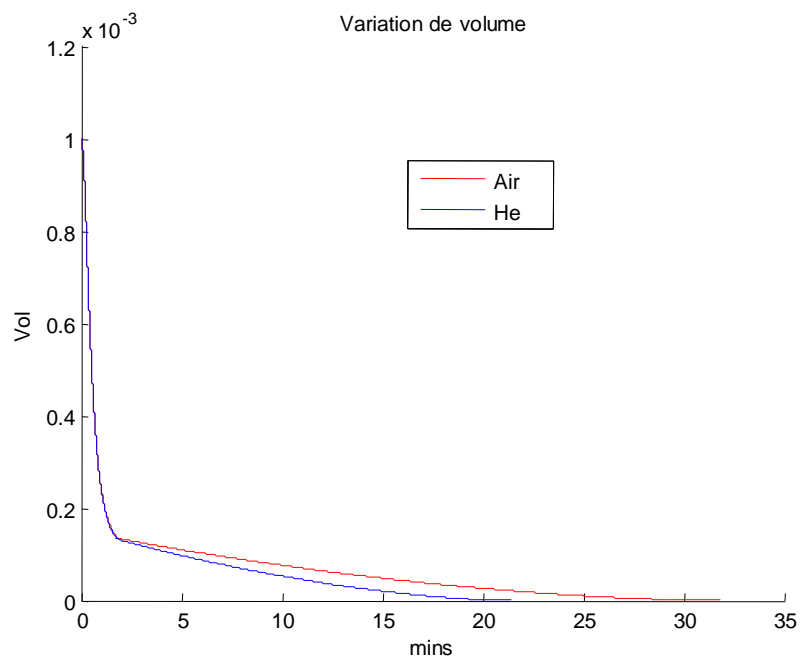
Planche 9, nous montrons la variation de volume d'une bulle de 1µl avec une rampe de deux minutes suivie d'un plateau, dans les deux conditions azote-Air ou hélium-Héliox. La bulle est initialisée à 1ATA avec l'un des gaz neutres puis comprimée à 6 ATA avec le même gaz neutre combiné à de l'oxygène à 20%. Une différence de 10 minutes entre les deux temps de disparition apparaît. Nous utiliserons ces deux conditions extrêmes pour quantifier l'effet de la contre-diffusion, qui conduit à un temps de disparition intermédiaire. Planche 10, nous voyons qu'une bulle initialisée avec de l'azote et comprimée à l'Héliox disparaît bien dans un temps intermédiaire (27 minutes, entre 21 et 32 minutes). Sur une planche située en annexe, nous montrons aussi les décours temporels et le fonctionnement du modèle dans les 4 conditions.

Nous proposons de formaliser cet avantage de l'Héliox en établissant un indice de perte liée à la contre diffusion. Pour chaque volume de bulle (en abscisse), le temps de disparition sous Héliox à 6 ATA est établi avec initialisation directe (Boyle-

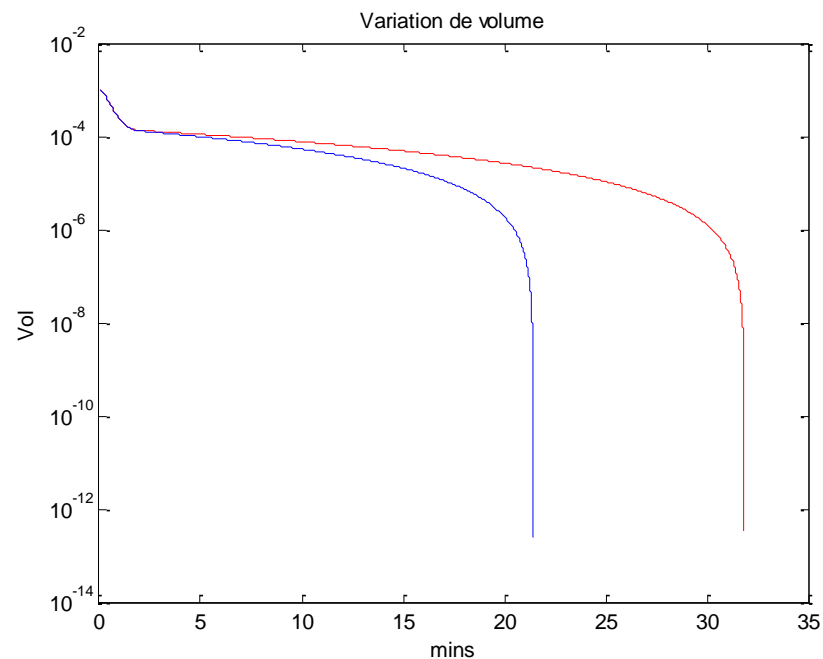
Bulle de 50nl à 6 ATA (20:80)



Air/Héliox 6 ATA initialisé N2/Hélium

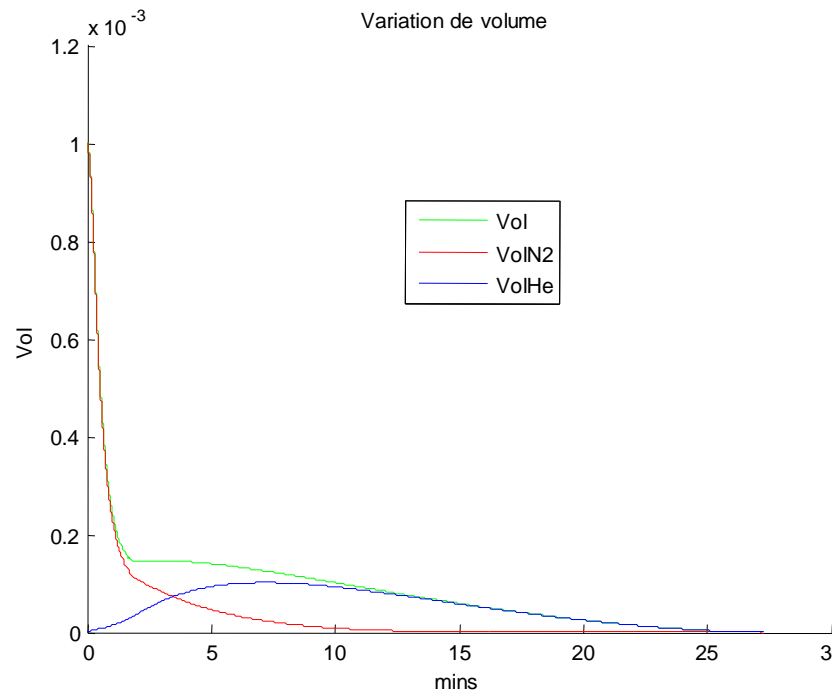


bulle de $1\mu\text{l}$



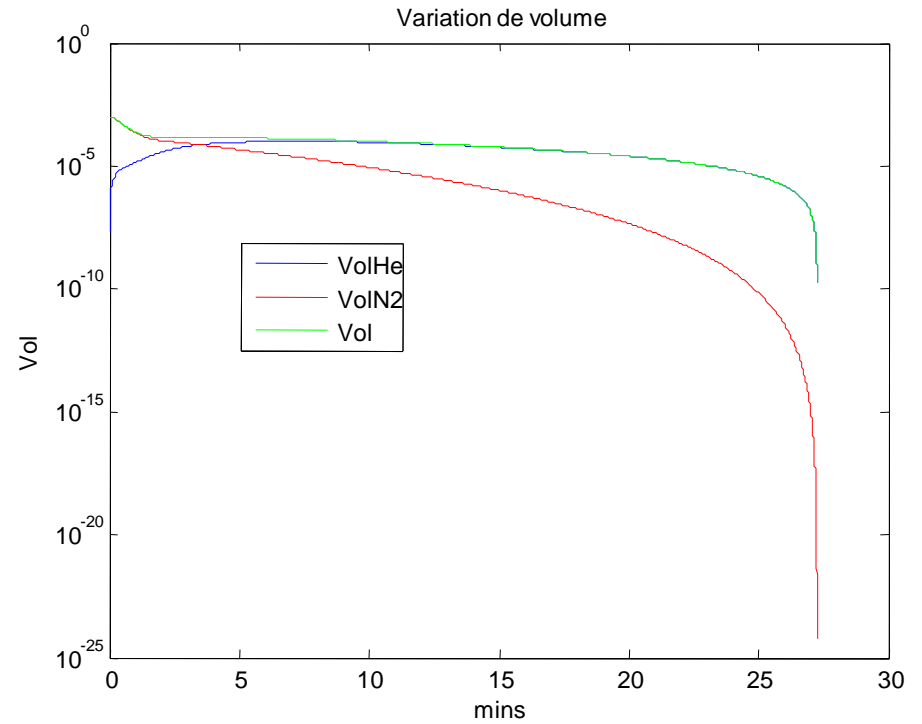
(pas de Contre-diffusion)

Héliox (20:80) à 6 ATA



bulle de 1 μ l

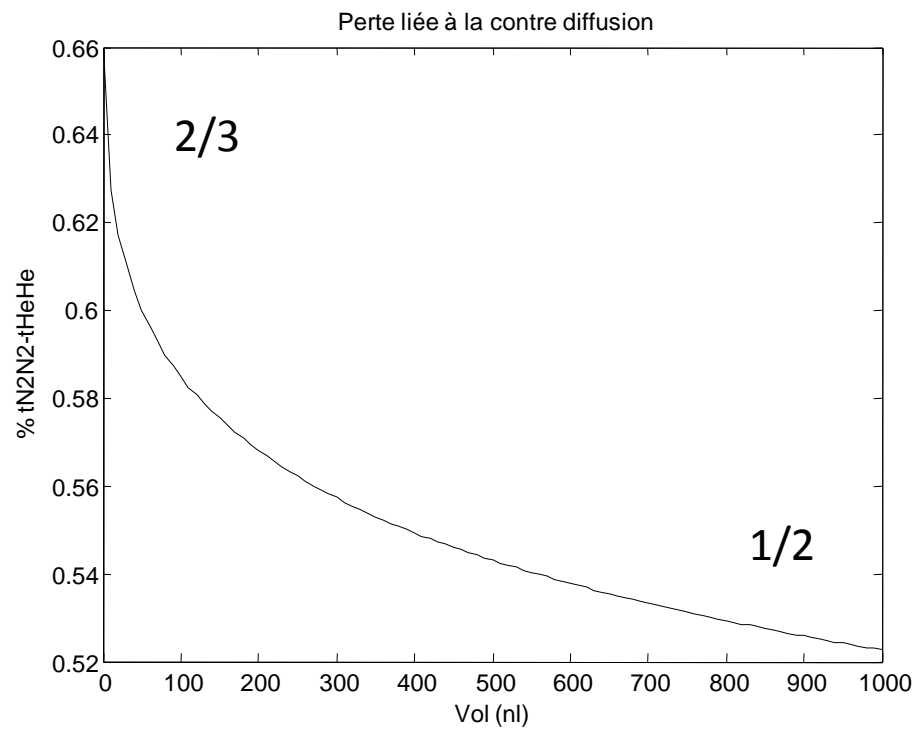
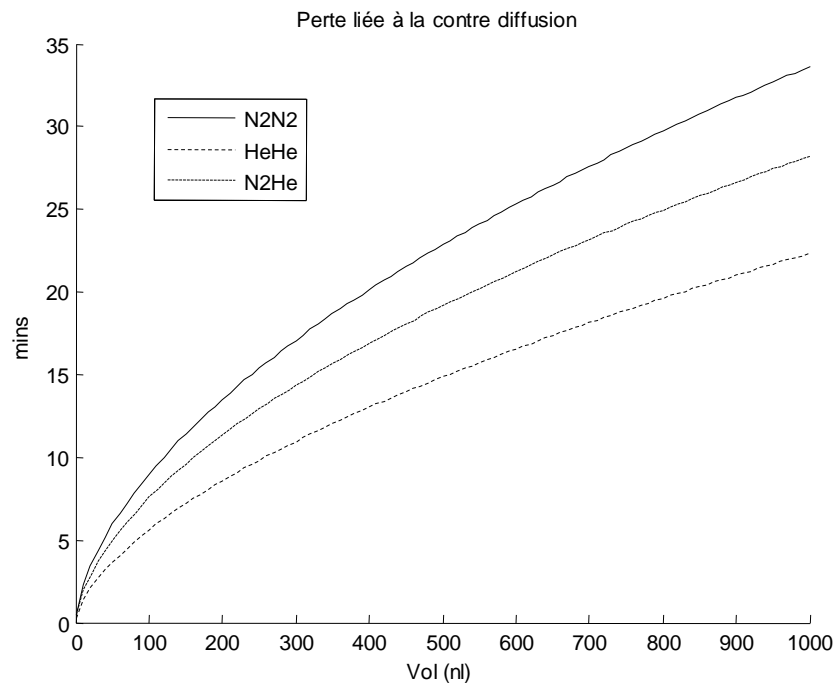
Contre-diffusion



27.24min

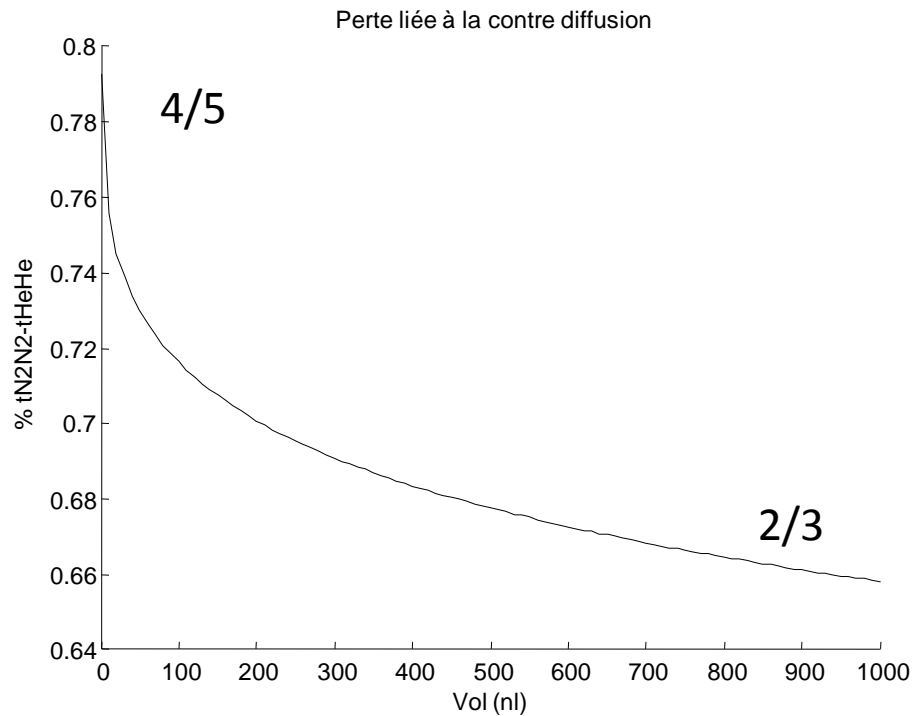
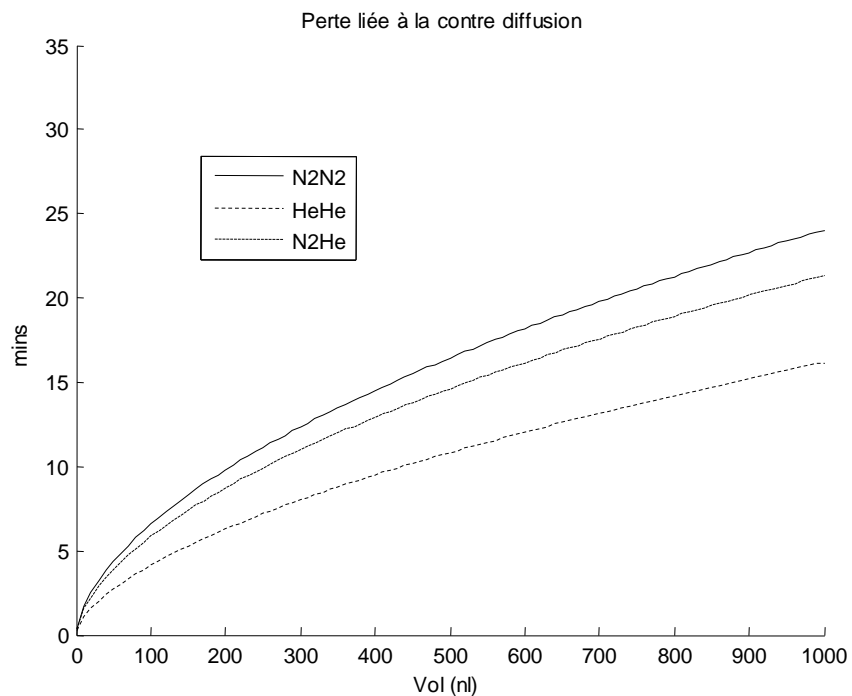
> Situation intermédiaire

Perte liée à la contre diffusion à 6 ATA (20:80) (sans rampe, Boyle-Mariotte à l'initialisation)



> Indice de perte

Perte liée à la contre diffusion à 4 ATA (50:50) (Cx30) (sans rampe, Boyle-Mariotte à l'initialisation)



> Pertes +importantes

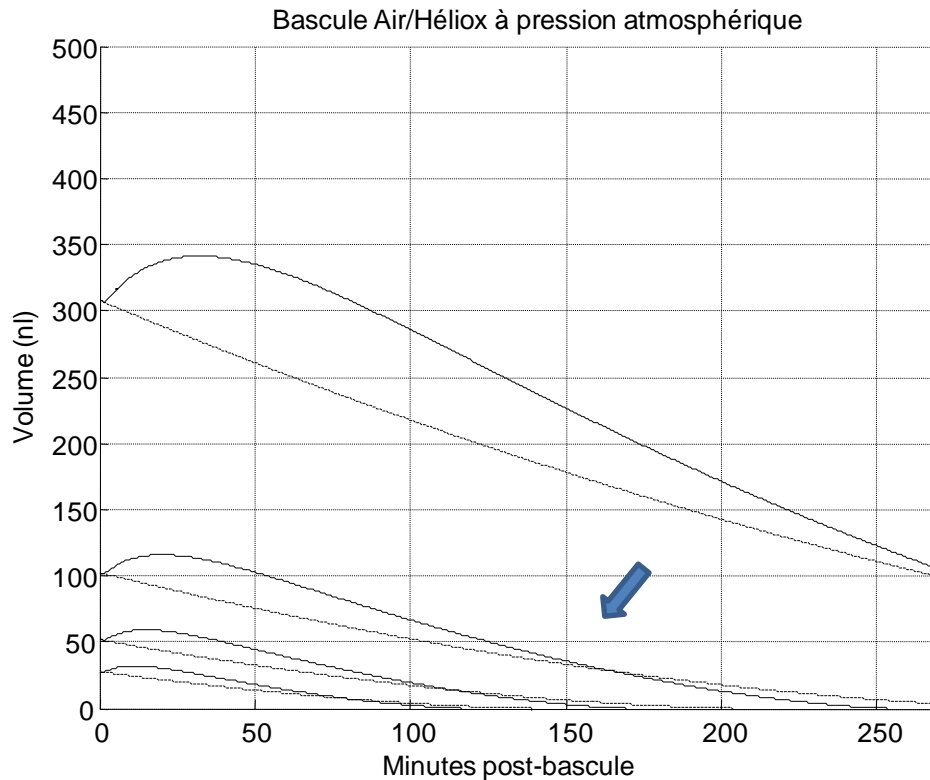
Mariotte est appliqué d'emblée). La courbe obtenue se situe toujours entre les deux conditions extrêmes, quelque soit le volume (Planche 11). Le pourcentage de perte est évalué par rapport à la situation hélium-Héliox, la plus favorable. On constate que ce pourcentage varie entre $\sim 2/3$ pour les petites bulles et $\sim 1/2$ pour les grosses bulles. Si nous mesurons, avec notre indice, les pertes liées à la contre-diffusion à 4 ATA et 50% d'oxygène (conditions de la Cx30 Héliox), nous observons qu'elles sont beaucoup plus importantes que précédemment: $\sim 4/5$ pour les petites bulles et $\sim 2/3$ pour les grosses bulles (Planche 12). C'est un point réapparaissant par la suite. Rappelons que nous nous situons dans la condition « tissu cérébral » définie par Branger et coll. (2001) sachant que le facteur tissu, que nous allons à présent réintroduire, influence beaucoup ce résultat.

4.3 Comparaison Observation-Modèle

Afin d'effectuer cette comparaison, nous faisons appel à 3 articles publiés par Hyldegaard et coll. (2001,2007,2011). Les observations effectuées dans ces trois articles visent à comparer l'air, l'oxygène et l'hélium pour réduire la taille de bulles présentes dans différents tissus chez le rat. La disparition de bulles d'air injectées dans les tissus est suivie sur des enregistrements vidéo (Hyldegaard et coll., (2001)). Quatre types de tissus sont intéressés par ces observations : (1) le tissu adipeux (2) la substance blanche médullaire, (3) le muscle et (4) le tendon. Les rats sont anesthésiés et recomprimés à 2,8 ATA en respirant de l'air, de l'oxygène pur, de l'Héliox (20:80) ou (50:50). Avant l'injection de bulle et la recompression, les rats sont longuement exposés à de l'air en milieu hyperbare. Dans tous les tissus, les bulles disparaissent plus rapidement avec la respiration d'oxygène pur ou de mélanges héliox, plutôt qu'avec de l'air. Dans certaines expériences, la respiration d'oxygène pur entraîne une augmentation transitoire du volume des bulles. Dans la matière blanche médullaire, l'Héliox (50:50) ou l'oxygène donnent une résolution plus rapide que l'Héliox (20:80). Les bulles d'air dans les lipides ou les tissus aqueux disparaissent plus rapidement par recompression avec des mélanges à l'hélium ou avec l'oxygène pur, en comparaison avec la respiration d'air.

De façon préliminaire, nous voyons que des bulles d'azote dans le tissu adipeux disparaissent plus vite lorsque la respiration d'air est basculée en respiration d'Héliox à pression atmosphérique (Hyldegaard et Madsen, 1989). La Planche 13 montre que sous Héliox des bulles de 25 à 300 nl subissent un gonflement, dans un premier temps du à la contre-diffusion, mais qu'elles disparaissent ensuite plus rapidement qu'avec de l'air. Ceci rejoint notre précédente simulation avec une bulle de 50 nl.

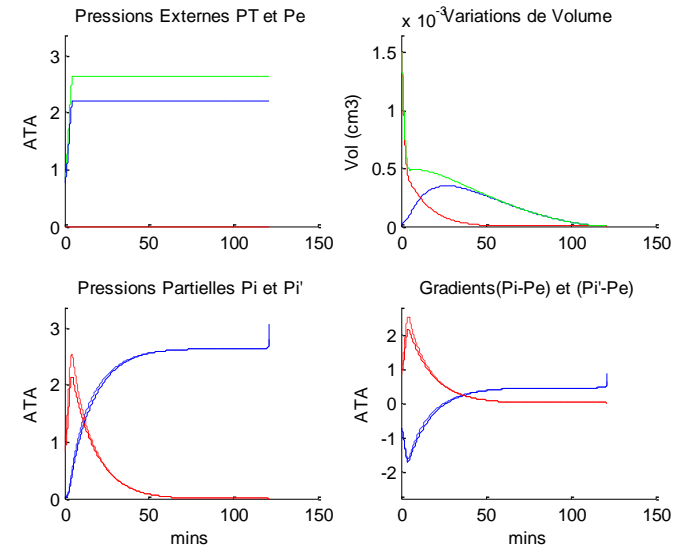
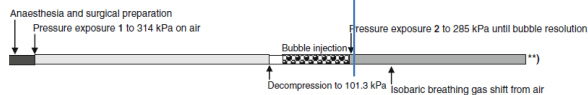
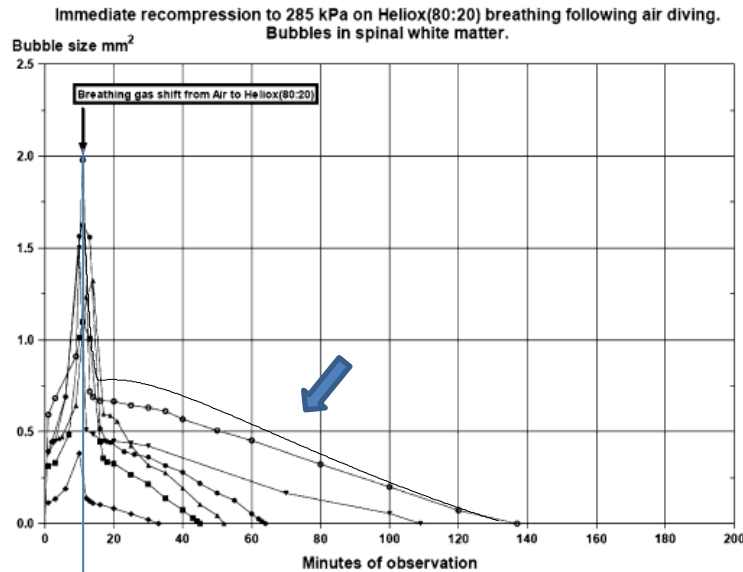
Bascule Air/Héliox normoxique et à pression atmosphérique



In previous reports in the experimental rat model, it was observed that decompression-induced nitrogen (N_2) bubbles in adipose tissue, will shrink consistently when the breathing gas is changed from air to heliox (80:20, i.e. 20% oxygen in 80% helium) (Hyldegaard and Madsen 1989) at normobaric (sea-level) conditions. This behavior was also seen when micro air bubbles are injected into the white substance of the spinal cord (Hyldegaard et al. 1991) as well as in aqueous tissues such as skeletal muscle or tendon (Hyldegaard and Madsen 1994) of decompressed rats.

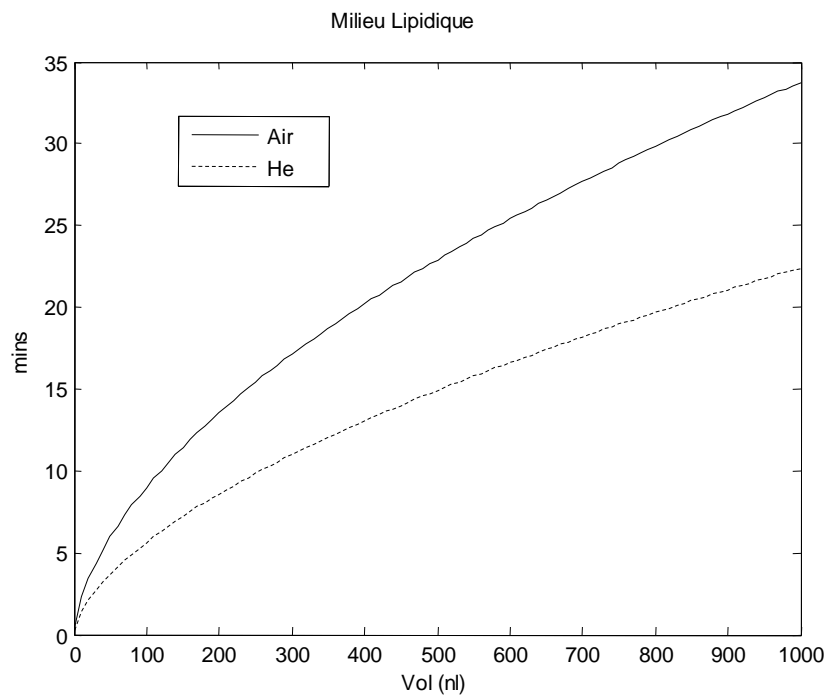
Bascule Air/Héliox normoxique à 2.8 ATA

Fig. 3 Effect of immediate breathing gas shift from air to heliox (80:20) on air bubbles in spinal white matter. Breathing gas shift and recompression are initiated at the peak value of bubble growth caused by the decompression from 355 to 101.3 kPa, marked with vertical arrow. Each curve corresponds to a single bubble in one rat. Bubble shrinking rate was recalculated from $\mu\text{m}^2 \times \text{min}^{-1}$ to $\text{mm}^2 \times \text{min}^{-1}$



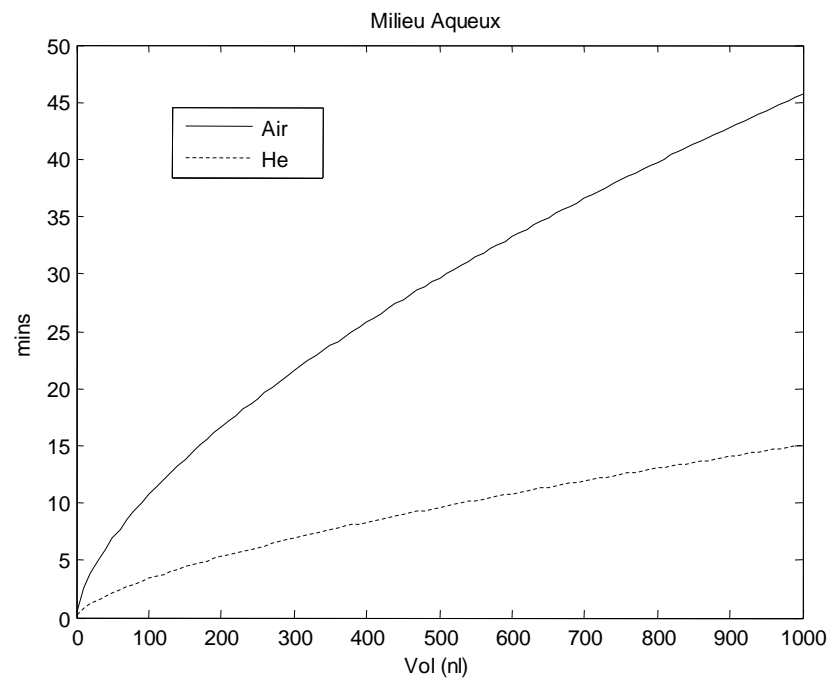
1500nl, 121.55min

Relation entre temps de disparition et produit Diffusibilité*Solubilité



Rapport moyen Air/He=1.55

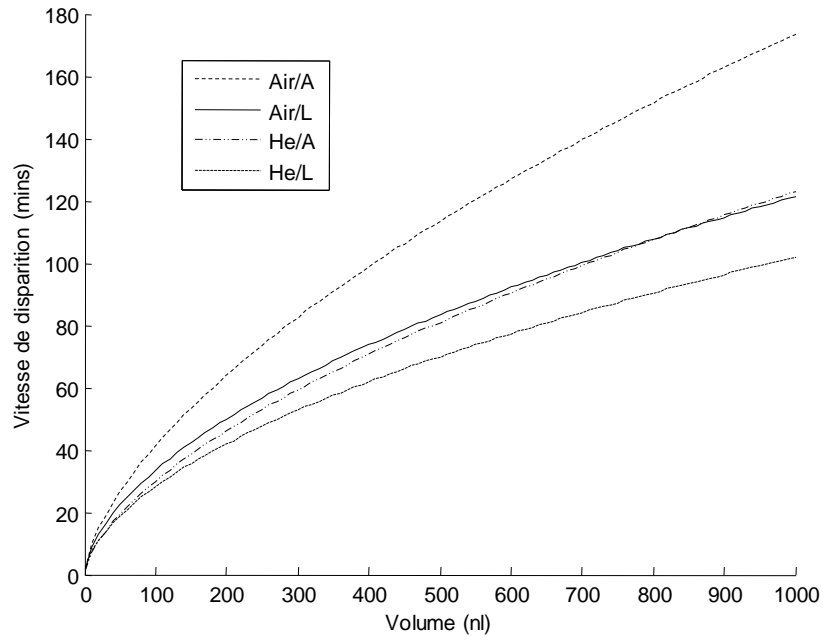
$$(D_{He} \cdot St_{iHe}) / (D_{N_2} \cdot St_{iN_2}) = 1.74$$



Rapport moyen Air/He=3.10

$$(D_{He} \cdot St_{iHe}) / (D_{N_2} \cdot St_{iN_2}) = 3.31$$

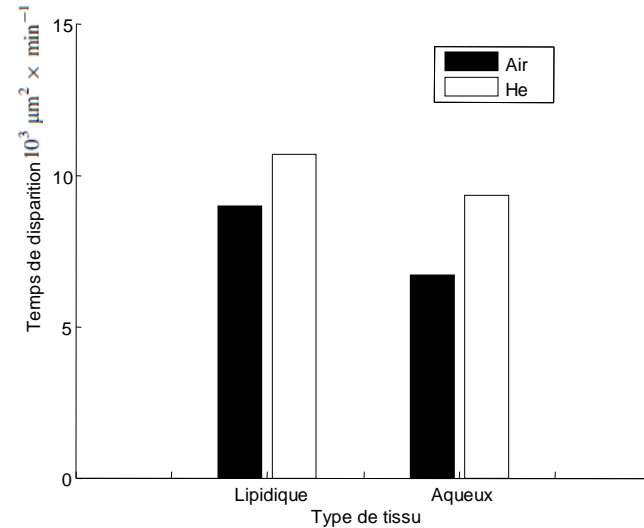
BASCULE Air/Héliox à 2.8 ATA (20:80)



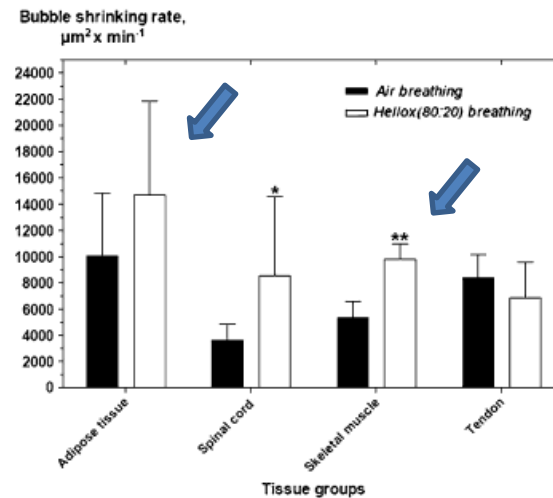
Effect of isobaric breathing gas shifts from air to heliox mixtures on resolution of air bubbles in lipid and aqueous tissues of recompressed rats

O. Hyldegaard · D. Kerem · Y. Melamed

Eur J Appl Physiol (2011) 111:2183–2193



Modèle



Observation

De même, nous reproduisons la cinétique de régression d'une bulle de 1500 nl, mais en suivant le protocole exposé par Hyldegaard et coll. (2011). La bulle est initialisée avec de l'azote puis la pression est portée de 1 à 2,8 ATA en présence d'Héliox (20:80). Nous voyons que la cinétique de disparition est comparable à celle de l'observation expérimentale d'une bulle de calibre équivalent, avec un temps de disparition de 121 minutes. Des mesures de surface à partir d'enregistrements vidéo ont été effectuées pour construire le graphique, et nous transformons le volume simulé dans l'unité de surface équivalente pour effectuer la superposition avec les observations de quelques bulles de tailles plus petites (Planche 14).

Pour instancier le facteur tissu, nous introduisons un second élément, de type aqueux. Branger et coll. (1999) ont réalisé des comparaisons précises entre expérimentation et simulation sur le muscle Crémaster du rat, de type aqueux. Nous reprenons les valeurs des paramètres de solubilité et de diffusivité pour l'azote publiées dans cet article. L'abaissement du taux de perfusion à 0,042 est motivé par le plus petit niveau de perfusion du tissu musculaire par rapport au tissu cérébral (taux fixé à 0,5). Nous remarquerons aussi que notre tissu « lipidique » ne correspond pas au tissu adipeux considéré par Hyldegaard et coll. (2001), puisque muni d'un tel taux de perfusion, il n'est pas « à perfusion limitée » comme discuté par les auteurs. Pour définir les paramètres spécifiques de l'hélium en milieu aqueux, nous nous sommes référés à la publication de Burkard et van Liew (1995).

Nous construisons, pour chaque tissu, les courbes caractéristiques de temps de disparition en fonction du volume, comme précédemment. Dans le milieu lipidique, le rapport moyen des temps de disparition Air sur Héliox (20:80) est de 1,55 alors qu'avec le tissu aqueux, le rapport moyen est de 3,10 (Planche 15). Ces rapports sont corrélés au rapport des produits solubilité.diffusivité pour l'Air et l'Héliox, qui sont respectivement de 1,74 (milieu lipidique) et 3,31 (milieu aqueux). Une fois fixées les conditions pour les gaz, ces produits sont dans nos simulations les principaux paramètres contrôlant la vitesse de disparition des bulles. Ceci est prévisible, étant donné la position de ce terme dans l'équation.

Nous calculons les courbes caractéristiques air/air ainsi que les courbes de bascule entre l'air et l'héliox à 2,8 ATA. En pratique, les courbes avec bascule sont calculées itérativement après une initialisation directe des bulles suivant Boyle-Mariotte comme précédemment. Pour comparer à des données expérimentales exprimées en termes de vitesse moyenne de disparition, nous avons calculé la vitesse de disparition à partir de ces courbes caractéristiques, en moyennant sur le spectre volumique de 1 à 1000nl. Nous avons

constaté que les pertes liées à la contre diffusion varient en fonction de la taille. L'effet du volume initial est donc important à considérer pour réaliser des comparaisons avec les observations, car celles-ci concernent des bulles de tailles variables. Sur le plan pratique, ceci évite le centrage des simulations sur les valeurs d'observation, et sur le plan théorique, cette mesure moyenne est robuste par rapport aux caractéristiques non linéaires du phénomène. Les valeurs simulées de vitesse moyenne de disparition, exprimées dans la même unité, sont très proches des valeurs observées dans l'expérimentation (Planche 16). Nous constatons que l'hélium augmente la vitesse de disparition par rapport à l'air pour le tissu lipidique (cérébral dans la simulation) ainsi que pour le tissu aqueux. Si pour le tissu aqueux, la valeur du rapport des produits solubilité.diffusivité que nous utilisons est discutable, car plus élevée que celle habituellement reportée, cela ne pénalise pas le résultat. Tout au plus, nous rapprochons les simulations des observations (nous « ajustons » le modèle) de manière avantageuse.

4.4 L'indexation des Tables thérapeutiques

Nous reproduisons les observations de Hyldegaard et coll. (2001) dans les conditions des principales tables de recompression avec la même méthode. La démarche de Hyldegaard et coll. (2001) a d'ailleurs pour objectif la production d'observations expérimentales pour guider les choix de tables thérapeutiques. Les conditions appropriées sont introduites dans les paradigmes expérimentaux avec une étude systématique des effets de l'air, de l'oxygène pur et de différents mélanges hyper-oxygénés vis-à-vis de différents tissus engagés dans la maladie de décompression. Le diagramme de Hyldegaard et coll. (Fig. 6, 2001) représente les vitesses de disparition comme précédemment. Les bulles sont observées avec une caméra et les vitesses de disparition sont exprimées en unité de surface par minute en fonction des différents tissus et des différentes conditions de respiration hyperbare.

Par simulation, nous avons établi une fonction caractéristique reliant le temps de disparition en fonction du volume initial de la bulle. En pratique, pour chaque point de cette courbe, le calcul est initialisé avec l'azote pour gaz neutre intrabulle. Le mode de calcul adopté est soit direct, pour l'air ou l'oxygène pur, en utilisant les formules analytiques de Branger et Eckmann (1999), soit itératif (et de durée plus longue) dans les conditions multigaz, c'est-à-dire impliquant l'hélium et la contre-diffusion. Dans ce cas, nous initialisons directement le volume des bulles à partir de la valeur d'abscisse en fonction de la pression en appliquant Boyle-Mariotte : à 6ATA, une bulle de 50nl acquiert immédiatement un volume de 8,33nl. A partir de la courbe établie pour tous les volumes, la vitesse moyenne de disparition est évaluée

avec l'unité de surface par minute. Pour chaque condition hyperbare, un point figure sur le diagramme. Le « tissu lipidique » défini par Hyldegaard et coll. (2001) n'est pas identique à celui des simulations de Branger et coll. (2001) (tissu cérébral, pour l'étude de l'aéro-embolisme cérébral). Le « tissu aqueux » est le même que celui défini précédemment, et cela appelle les mêmes remarques. Pour réaliser ces simulations, nous n'avons utilisé que deux exemples, et une étude plus précise devrait être réalisée afin de mieux tenir compte des caractéristiques de vascularisation et d'évacuation des gaz neutres à l'interface tissu/sang. La discussion de Hyldegaard et coll. (2001, 2011) n'est pas bien connectée avec ces résultats. Pour couvrir l'espace paramétrique, les paramètres spécifiques à faire varier sont au nombre de deux par gaz (solubilité et diffusivité tissulaire) associés à un paramètre de solubilité sanguine, et au taux de perfusion qui est spécifique du tissu et non du gaz. Cet espace est grand, mais un échantillonnage approprié permettrait de le caractériser avec des moyens de calcul modestes.

La comparaison avec l'expérience de Hyldegaard et coll. (2001) est en Planche 17. Elle correspond à une pression de 2,8 ATA. La comparaison avec nos simulations s'effectue entre les conditions « tissu adipeux » et « tissu musculaire » de la Fig. 3. Nous obtenons un bon degré de similarité des valeurs de vitesse, surtout pour l'air. Pour l'oxygène pur à 2,8ATA, le modèle surestime la vitesse de disparition d'un facteur deux. Ceci suggère que les conditions de modélisation sont satisfaisantes puisque nous retrouvons un grand contraste entre l'oxygène pur et l'air, mais que le modèle favorise l'oxygène pur.

Cette simulation est clairement en défaveur de l'air. De même, l'oxygène pur à 2,8 ATA est une solution qui apparaît satisfaisante pour tous les tissus, ce qui est cohérent avec l'état de l'art. Avec l'hélium, le résultat est plus nuancé : l'Héliox (50:50) se situe en position intermédiaire alors que selon les observations expérimentales, il est plus proche de l'oxygène pur. Une divergence plus forte apparaît avec l'Héliox (80:20) : pour le modèle, l'index est proche de l'air alors que pour les observations il est proche de l'oxygène pur. Avec le modèle, la place de l'hélium dans une condition de faible pression (2,8ATA) apparaît sous optimale et rejoint même l'air à cause des pertes de contre-diffusion, mais aussi à cause d'une fenêtre oxygène de taille réduite. Avec l'Héliox (50:50), la fenêtre oxygène est plus large et le modèle situe cette condition dans une position intermédiaire, alors que les observations la placent plus près de l'oxygène pur.

Les causes de ces divergences peuvent être analysées à la lumière des mécanismes inclus dans le modèle. D'une part, il est possible que l'avantage de la fenêtre oxygène soit réduit par la diffusion de l'oxygène et de façon consistante, le modèle surestime

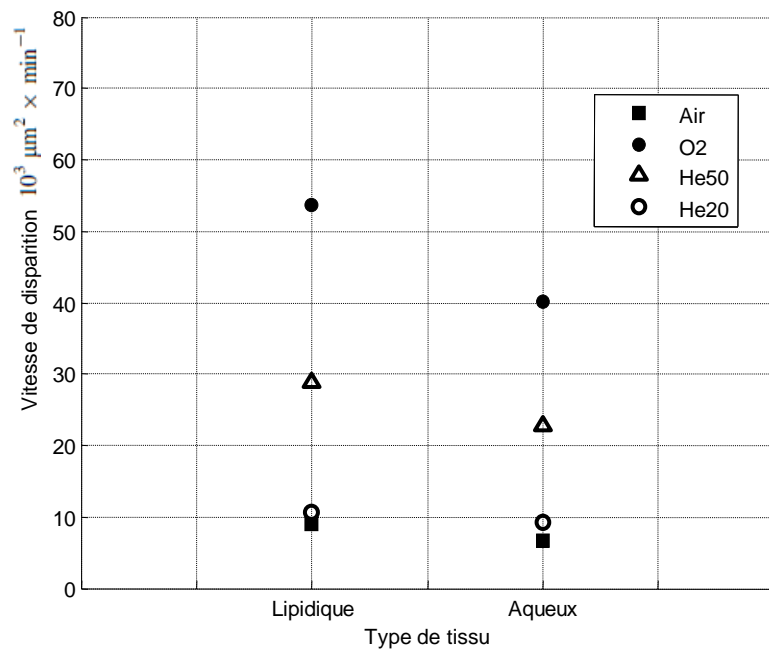
la vitesse de disparition avec l'oxygène pur. D'autre part, Hyldegaard et Jensen (2007) observent des effets de gonflement bullaire avec l'oxygène et l'hélium qui ne sont manifestement pas prédictibles par le modèle, dans la mesure où l'oxygène est considéré comme un gaz infiniment diffusible. Nous pourrions poser l'hypothèse d'une interaction entre oxygène, hélium et azote par le biais d'une contre diffusion-ternaire pour expliquer ces effets. Tous ces effets sont aussi susceptibles d'être liés au statut de l'oxygène que nous avons décrit, et par conséquent échapperaient à un modèle simple. Rappelons encore que Himm et Hommer (1999) ont échoué à mettre en évidence un avantage de l'hélium en modélisant la diffusion de l'oxygène. La controverse sur l'usage de l'hélium pourrait ainsi prendre racine dans une instabilité de l'interaction avec l'oxygène. Nous assumons que cette lacune n'entrave pas la mise en évidence d'un avantage de l'hélium reposant sur l'effet pression.

Le principe de l'effet pression est d'utiliser un gaz neutre pour augmenter la pression au-delà de 2,8 ATA de façon à bénéficier d'emblée de la réduction volumique accordée par la loi de Boyle-Mariotte. Dans tous les cas, la réduction est proportionnelle à la pression ambiante. C'est pour cela que les tables thérapeutiques comportent une partie initiale courte de l'ordre de 30 minutes, permettant d'appliquer d'emblée l'effet pression. Celle-ci est suivie d'une période longue (de plusieurs heures) pour assurer la décompression et/ou l'application d'une table à l'oxygène pur. La table USN6A est construite en juxtaposant une incursion de 6 ATA à l'Air avec une table à l'oxygène pur USN6 à 2,8 ATA. Nous avons vu jusqu'à présent que l'utilisation d'Air est sous-optimale en ce qui concerne le gradient de diffusion. Remarquons qu'elle est également péjorative à cause de l'effet Boyle-Mariotte, puisque celui-ci s'inverse à la fin de la période initiale. Les bulles qui n'ont pas disparu à l'issue de la période initiale sont « regonflées » d'un facteur deux !

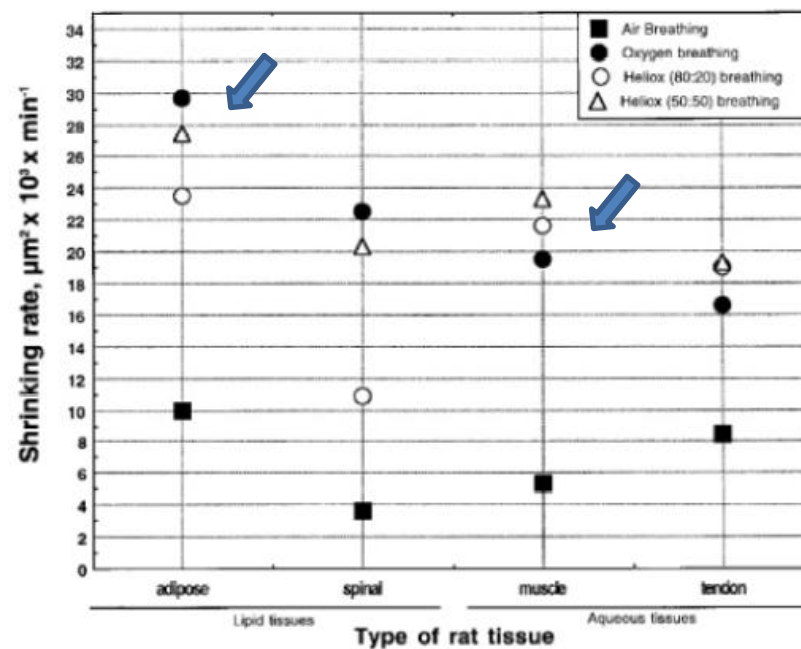
L'hélium est ainsi mieux placé pour appliquer une pression de 6 ATA et maximiser l'effet pression. L'usage d'Héliox (50:50) dans une table de type Cx30 dite sur-oxygénée est un compromis couramment adopté dont la motivation repose sur l'application combinée de l'effet pression et de la fenêtre oxygène, en absence d'évidence claire en faveur de l'une ou de l'autre des contributions. La table D50 (40:60) (40% d'oxygène et 60% d'hélium au moment de l'incursion) est allongée par une période intermédiaire de décompression avec un mélange Héliox (60:40). Pour effectuer les calculs d'index, nous appliquons comme précédemment un plateau à la pression maximum jusqu'à la disparition de la bulle. Il n'y a donc pas de périodes de transition montante ou descendante, ou de période de décompression. Nous pouvons ainsi estimer si les bulles ont disparu à la fin du pic initial.

Effect of combined recompression and air, oxygen, or heliox breathing on air bubbles in rat tissues

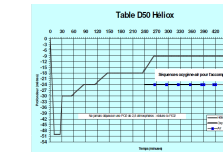
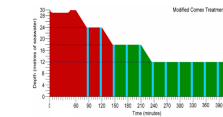
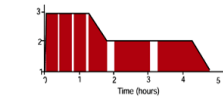
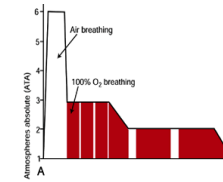
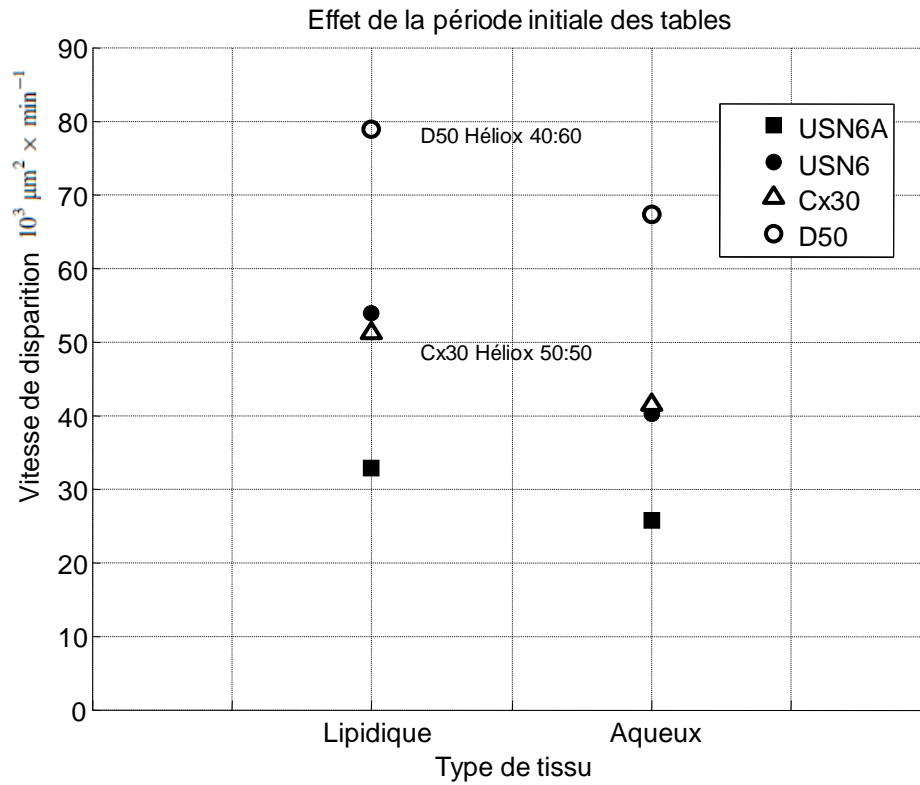
O. Hvidegaard, D. Kerem and Y. Melamed
J Appl Physiol 90:1639-1647, 2001. ;



2.8 ATA



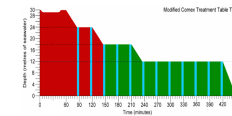
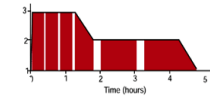
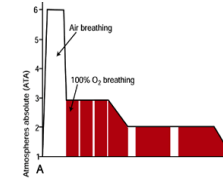
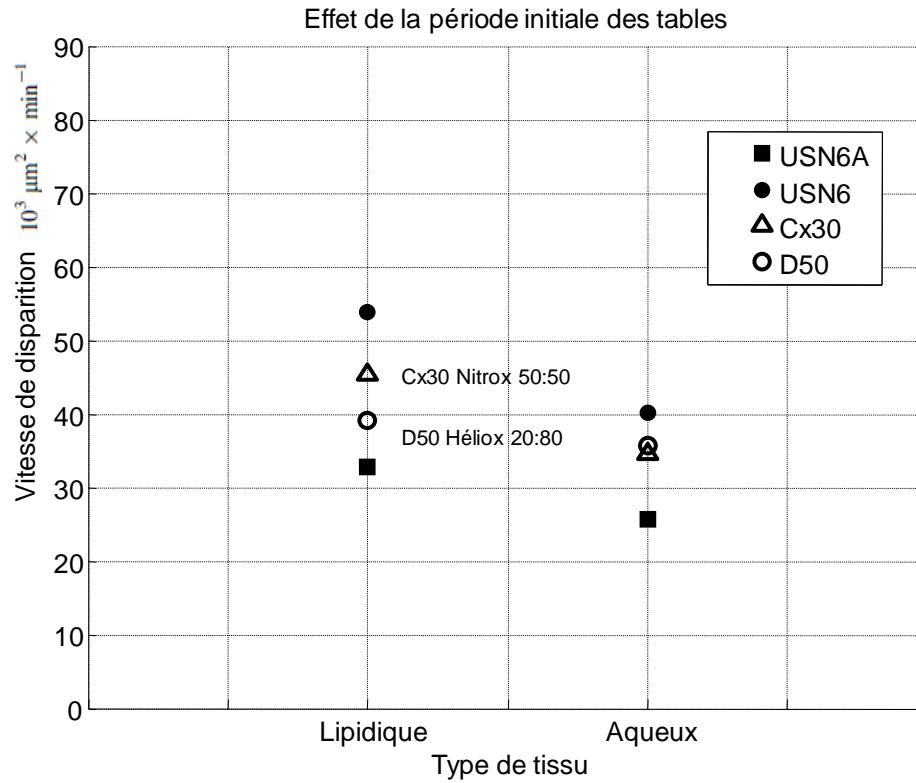
SIMULATIONS DE 4 TABLES (PARTIE INITIALE)



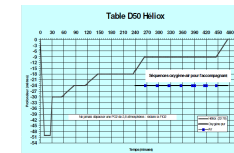
Cx30 HélioX 50:50

D50 HélioX 40:60

SIMULATIONS DE 4 TABLES (PARTIE INITIALE)

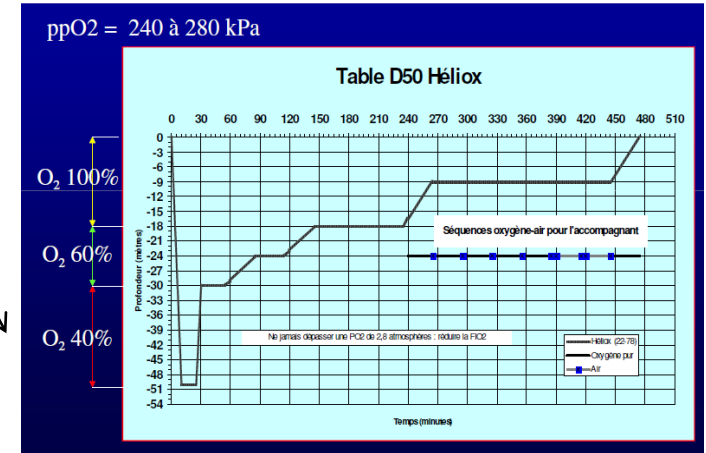
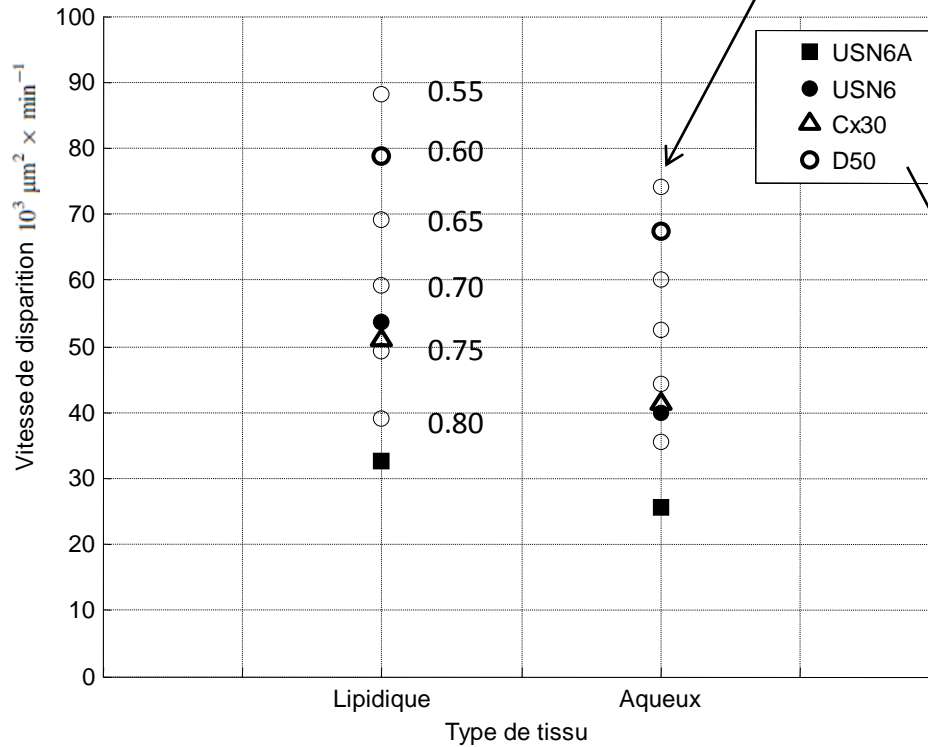


Cx30 Nitrox 50:50

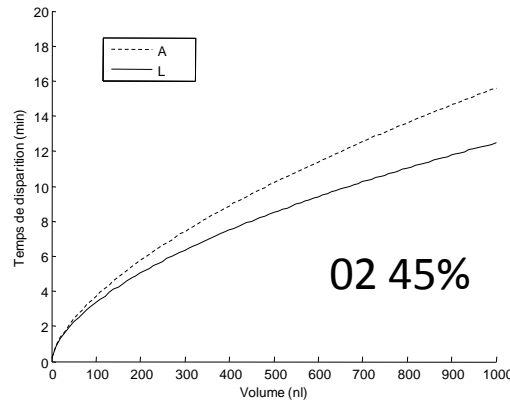
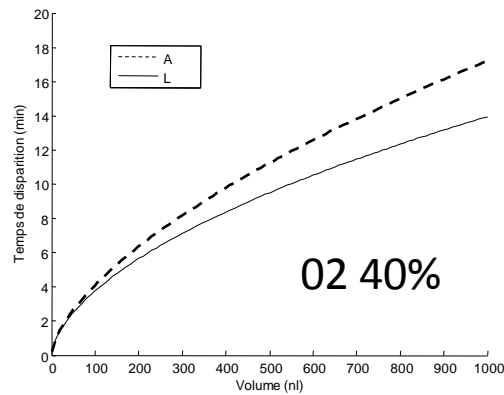


D50 HélioX 20:80

O2 45% (270 kPa)



O2 40% (240 kPa)



Maximiser l'O2:
D50 HélioX 45:55

Avec l'effet pression, la table D50 (40:60) est la configuration la plus efficace, la table Cx30 HélioX rejoint l'USN6 à l'oxygène pur dans une position intermédiaire, la table à l'air USN6A apparaissant la plus lente (Planche 18). A décharge de cette dernière, remarquons qu'un facteur 3 existe avec la modélisation précédente à 2,8 ATA, et l'usage d'air n'affaiblit pas l'effet pression. Avec le modèle, l'effet pression apparaît donc comme étant très efficace. Cela rejoint la notion clinique fondamentale sur le délai de recompression, soulignée par Antonelli et coll. (1997): lorsque la recompression est possible immédiatement, l'effet mécanique de réduction de la bulle du à la pression est *d'importance remarquable*. Mais cet effet n'est pas bien approprié avec les tables à faible ou moyenne pression.

La première position, obtenue par la table D50, est explicable par le cumul de l'effet pression avec celui de la fenêtre oxygène. Celui-ci associe, rappelons le, une contribution mécanique avec le gradient de diffusion. La table D50 (40:60) présente une pression d'oxygène à 2,4 ATA et la Cx30 à 2 ATA, avec une fenêtre oxygène située dans la limite haute (2ATA selon van Liew et coll. (1993)). Avec un second jeu de simulations (Planche 19), nous introduisons la configuration D50 (20:80) avec laquelle la fenêtre oxygène est plus réduite (1,2 ATA), et une Cx30 au Nitrox (50:50) ou l'azote remplace l'hélium. Avec le modèle, ces configurations conduisent à un index plus faible que celui de la table USN6 à l'oxygène pur. La réduction de l'index de la Cx30 n'est pas significative, et l'usage de l'HélioX plutôt que du Nitrox n'apparaît pas avantageux. Nous avons déjà vu que les pertes de contre-diffusion sont plus élevées à 4 ATA avec la Cx30 HélioX (50:50). Ceci suggère qu'avec une Cx30, le compromis de l'effet pression et de la fenêtre oxygène pourrait être assumé avec le Nitrox de manière plus économique... Enfin, nous voyons que le bénéfice de l'HélioX (20:80) par rapport à l'Air avec l'USN6A apparaît comme très faible.

Pour clarifier ce point, nous réalisons une simulation faisant varier la proportion d'hélium de 80% à 55% avec la D50 (Planche 20). A 6ATA, une proportion d'oxygène de 45% correspond à une pression partielle d'oxygène de 2,70 ATA, inférieure à la limite admissible de 2,80 ATA. Nous voyons que la vitesse de disparition des bulles varie d'un facteur > à 2 entre ces conditions. Nous montrons ainsi que la combinaison de l'effet pression et de la fenêtre oxygène sont susceptibles d'accélérer la vitesse de disparition de façon cumulative. Toutefois, le gain obtenu en augmentant la pression partielle d'oxygène n'est pas garanti à cause de la surestimation observée avec l'oxygène pur, et au-delà de 2ATA, à cause du plafonnement éventuel de la fenêtre oxygène. Enfin, sous ces cautions, nous montrons que les bulles de taille inférieure à 1 μ l disparaîtraient en moins de 18 minutes, c'est-à-dire au cours de l'incursion initiale de la D50 HélioX (55 ou 60% d'hélium), et dans

les deux types de tissus. Ceci permet d'éviter l'inversion de l'effet Boyle-Mariotte en fin d'incursion.

5 CONCLUSION

Ce résultat place la D50 en tête de cette étude, et confirme avec un modèle mathématique que cette table présente tous les avantages énoncés par Delafosse (2012), qui en est le promoteur. L'effet pression est déterminant pour accélérer la disparition des bulles, et à 6ATA, l'usage de l'hélium apparaît incontournable. Par contre, il ne semble pas justifié dans les tables à moyenne pression de type Cx30, à cause des pertes liées à la contre diffusion. Ce résultat est nuancé par les difficultés à modéliser le rôle de la fenêtre oxygène. L'oxygène pur à faible pression apparaît très compétitif avec le modèle, peut-être par surestimation de son effet. Nous montrons que, si ce niveau d'efficacité existe avec l'oxygène pur, il est cumulable avec l'effet pression au moment de l'incursion initiale d'une table profonde.

La modélisation apporte donc quelques éléments importants sur les points débattus dans la controverse :

1) L'usage de l'hélium est avantageux par rapport à l'air, car l'hélium, malgré le phénomène de contre-diffusion, accélère la vitesse de disparition des bulles d'azote quelque soit la pression considérée. L'hélium, dans un premier temps, entre dans la bulle, mais dans un second temps en ressort plus rapidement. Ce résultat semble robuste en variant les conditions, et il dépend ici du rapport des produits solubilité.diffusivité de l'hélium et de l'azote dans le tissu. La perte liée à la contre diffusion n'est pas complète tant que ce rapport reste supérieur à 1. En toute rigueur, il faut également tenir compte des taux d'élimination sanguine par rapport à la solubilité, et une étude complémentaire de ce facteur, que nous n'avons pas vraiment abordé, est nécessaire pour renforcer cette conclusion.

2) La combinaison de l'effet pression et de la fenêtre oxygène pour accélérer la disparition des bulles est aussi en faveur de l'indication de tables profondes à l'hélium. Le gain simulé avec une table D50 (40:60) est spectaculaire, et les bulles de taille inférieure à 1 μ l disparaîtraient dans la partie initiale de la table. Inversement, la modélisation suggère que la D50 (20:80) permet de bénéficier de l'effet pression, mais que sans optimisation de la fenêtre oxygène, la différence avec l'USN6A à l'air reste faible. La Cx30 HélioX n'apparaît pas non plus optimale, et l'usage d'hélium ne procure pas d'avantage significatif à moyenne pression par rapport au Nitrox. Soulignons encore que ce résultat repose sur une modélisation « acceptable » mais fragile du rôle complexe de

l'oxygène. L'effet de la fenêtre oxygène est sans doute exagéré avec le modèle, car les vitesses de disparition apparaissent trop élevées avec l'oxygène pur. De plus, il persiste une incohérence avec les observations de Hyldegaard et coll. (2001) suggérant une sous-estimation de l'index des tables à l'Héliox, D50 (20:80) ou Cx30 (50:50). Quoiqu'il en soit, nous nous positionnons dans la ligne défendue par Delafosse (2012), en montrant que l'avantage de la table à l'oxygène pur USN6, conféré par la fenêtre oxygène, est *cumulable* à l'effet pression développé avec une table à l'hélium de type D50.

Ce résultat complète le trépied (clinique-observation-modèle) pour motiver le passage de 4 à 6ATA et l'indication de la D50. Mais la variation que nous observons avec cette table suivant la proportion d'oxygène, associée à l'incohérence avec les observations expérimentales, est intrigante. Si l'on s'en tient à cette interrogation, qui semble centrale dans la controverse, cela suggère de réaliser une étude clinique en aveugle, « éthiquement neutre » et à faible coût, qui viserait à montrer l'existence d'un effet de la fenêtre oxygène cumulé à l'effet pression. Sachant qu'un modèle théorique ne peut pas conditionner un choix thérapeutique (on ne peut pas dire que telle ou telle solution est meilleure à partir du modèle), les praticiens semblent libres, si cela n'entrave pas les indications habituelles, de soumettre aléatoirement les patients à des proportions de 20 ou 40% d'oxygène seulement pendant l'incursion à 6ATA de la D50. Ce type d'étude, certes risqué (on risque de ne rien trouver par effet plafond), fait défaut dans le domaine de la médecine hyperbare.

Par ailleurs, nous proposons que des simulations connectées à l'expérimentation permettent, au-delà d'une comparaison observation-modèle, d'établir un « index d'efficacité » des différentes tables, avec une évaluation de leur impact sur différents compartiments tissulaires. Cela n'est pas sans rappeler les compartiments Haldaniens, et classiquement, il existe une complémentarité exploitable entre les deux types de modèles pour l'élaboration de schémas de décompression mixtes. D'autre part, les équations d'évolution du volume bullaire sont aisément intégrables dans des compartiments spécifiques, dans le cadre d'une approche systémique (Gutvik et Brubakk (2009), Hugon et coll. (2011)), mais c'est un contexte où, à priori, nos résultats ne sont pas nouveaux. Comme piste, il s'agirait d'établir un lien entre les index d'efficacité compartimentaux et une vision systémique pour envisager de nouveaux développements.

6 BIBLIOGRAPHIE

Antonelli, C., Franchi, F., Della Marta, M.E., Carinci, A., Sbrana, G., Tanasi, De Fina, L., Brauzzi, M., Guiding principles in choosing a therapeutic table for DCI hyperbaric therapy, *Minerva Anesthesiol*, **75**, 151-161 (2009).

Barak, M., Katz, Y., Microbubbles, Pathophysiology and Clinical Implications, *CHEST*, **128**, 2918-2932 (2005).

Bessereau, J., Genotelle, N., Chabbaut, C., Huon, A., Tabah, A., Aboab, J., Chevret, S., Annane, D., Pronostic à long terme des embolies gazeuses iatrogènes, *Urgence Pratique*, **103**, 5-9 (2010).

Branger, A.B., Eckmann, D.M., Theoretical and experimental intravascular gas embolism absorption dynamics, *J. Appl. Physiol.*, **87**, 1287-1295 (1999).

Branger, A.B., Lambertsen, C.J., Eckmann, D.M., Cerebral gas embolism absorption during hyperbaric therapy: theory, *J. Appl. Physiol.*, **90**, 593-600 (2001).

Broussolle, B., Méliet, J.L., Coulange, M., (Eds) *Physiologie et Médecine de la plongée*, Ellipses.

Burkard, M.E., Van Liew, H.D., Simulation of exchanges of multiple gases in bubbles in the body, *Respir. Physiol.*, **95**, 131-145 (1993).

Burkard, M.E., Van Liew, H.D., Effects of physical properties of the breathing gas on decompression-sickness bubbles, *J. Appl. Physiol.*, **89** (5), 1828-1836 (1995).

Delafosse, B., Les tables thérapeutiques de longue durée ou tables profondes et de longue durée, *Journée Nationale du DIU de Médecine Subaquatique et Hyperbare*, 30 Mars 2012.

Dao, D., Noyaux gazeux, bulles et plongée, *Mémoire de DIU de Médecine Subaquatique et Hyperbare*, UCB Lyon I (2012).

Dexter, F., Hindman, B.J., Recommendations for hyperbaric oxygen therapy of cerebral air embolism based on mathematical model of bubble absorption, *Anesth. Analg.*, **84**, 1203-1207 (1997).

Duncan, P.B., Needham, D., Test of the Epstein-Plesset Model for Gas Microparticle Dissolution in Aqueous Media: Effect of Surface Tension and Gas Undersaturation in Solution, *Langmuir*, **20** (7), 2567-2578 (2004).

Epstein, P.S., Plesset, M.S., On the stability of Gas Bubbles in Liquid-Gas Solutions, *J. Chem. Phys.*, **18**, 1505 (1950).

Foster, P.P., Feiveson, A.H., Gowinski, R., Izygon, M., Boriek, A.M., A model for influence of exercise on formation and growth of tissue bubbles during altitude decompression, *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **279**, 2304-2316 (2000).

Gutvik, C.R., Brubakk, A.O., A dynamic 2-phase model for vascular bubble formation during decompression of divers, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, **56 (3)**, 884-889 (2009).

Himm, J.F., Homer, L.D., A model of extravascular bubble evolution: effect of changes in breathing gas composition, *J. Appl. Physiol.*, **87**, 1521-1531 (1999).

Hugon, J., Rostain, J-C., Gardette, B., A new biophysical decompression model for estimating the risk of articular bends during and after decompression, *J. of Theor. Biol.*, **283 (1)**, 168-179 (2011).

Hyldegaard, O., Madsen, J., Influence of heliox, oxygen and N2O-O2 breathing on N2 bubbles in adipose tissue, *Undersea Biomed. Res.*, **16**, 185-193, (1989).

Hyldegaard, O., Jensen, T., Effect of heliox, oxygen and air breathing on helium bubbles after heliox diving, *Undersea Hyperb. Med.*, **34 (2)**, 107-122, (2007).

Hyldegaard, O., Kerem, D., Melamed, Y., Effect of isobaric breathing gas shifts from air to heliox mixtures on resolution of air bubbles in lipid and aqueous tissues of recompressed rats, *Eur J Appl. Physiol.*, **111**, 2183-2193 (2011).

Khandelwal, S., Kaide, C.G., *Hyperbaric Oxygen Therapy*, McGraw-Hill, chapter **18**, e1-e8 (2010).

Lambertsen, C.J., Idicula, J., A new gas lesion syndrome in man, induced by "isobaric gas counterdiffusion", *J. Appl. Physiol.*, **39**, 434-443 (1975).

Letellier, P., Turmine, M., Solubilité des gaz dans les systèmes confinés, *Bull. Medsubhyp.*, **22** (supp.), 113-116 (2012).

Le Péchon, J.C., *Cours du DU de Médecine de la Plongée et de Médecine Hyperbare*, Faculté de médecine de Bobigny, (2010).

Lillo, R.S., Parker, E.C., Mixed-gas model predicting decompression sickness in rats, *J. Appl. Physiol.*, **89**, 2107-2116 (2000).

Louge, P., Gempp, E., Constantin, P., Hugon, M., Problématique des accidents de décompression médullaire, *Urgences* 2010, **73**, 829-839 (2010).

Shupak, A., Melamed, Y., Ramon, Y., Bentur, Y., Abramovich, A., Kol, S., Helium and Oxygen Treatment of Severe Air-Diving-Induced Neurologic Decompression Sickness, Arch Neurol., **54 (3)**, 305-311 (1997).

Srinivasan, R.S., Gerth, W.A., Powell, R., Mathematical models of diffusion-limited gas bubble dynamics in tissue, J. Appl. Physiol., **86**, 732-741 (1999).

Van Liew, H.D., Hlastala, M.P., Influence of bubble size and blood perfusion on absorption of gas bubbles in tissues, Respiration Physiology , **7 (1)**, 111-121 (1969).

Van Liew, H.D., Simulation of the dynamics of decompression sickness bubbles and the generation of new bubbles, Undersea Biomed. Res., **18 (4)**, 333-345 (1991).

Van Liew, H.D., Conkin, J., Burkard, M.E., The oxygen window and decompression bubbles: estimates and significance, Aviation, Space and Env. Med., **64 (9)**, 859-865 (1993).

Van Liew, H.D., Conkin, J., Burkard, M.E., Bubble equations and prevention of decompression sickness: is there any connection ? Proc. of the XIXth annual meeting of EUBS, Trondheim, Norway (1993).

Wattel F., Mathieu D., (Eds.) Traité de Médecine Hyperbare, Ellipses, (2002).

7 ANNEXES

	Azote	Hélium
Solubilité/Sang	1.855e-5	1.229e-5
Solubilité/Lipid.	2.092e-5	1.375e-5
Solubilité/Aqueux	2.103e-5	1.129e-5
Diffusivité/Lipid.	6.22e-4	1.65e-3
Diffusivité/Aqueux	6.14e-4	3.78e-3

Tableau des paramètres de solubilité et de diffusivité utilisés pour les simulations

N2

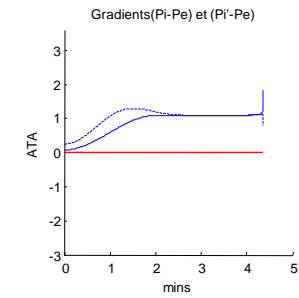
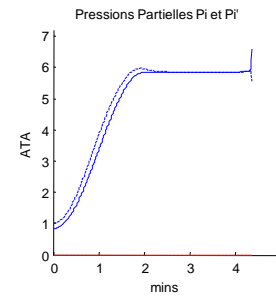
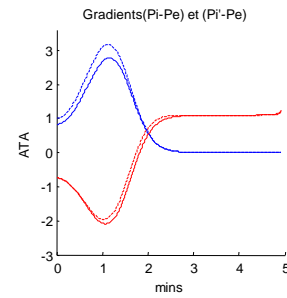
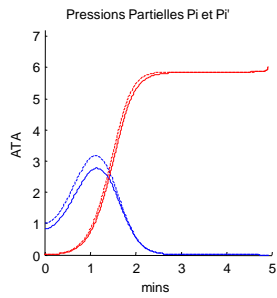
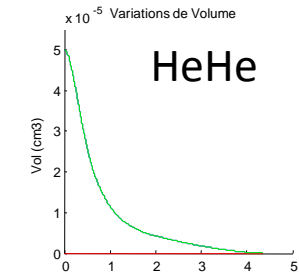
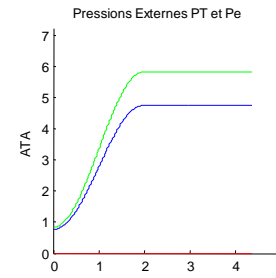
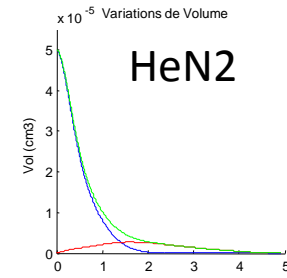
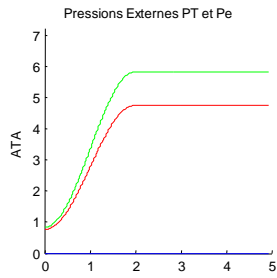
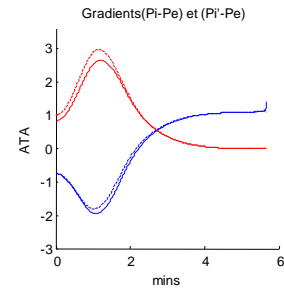
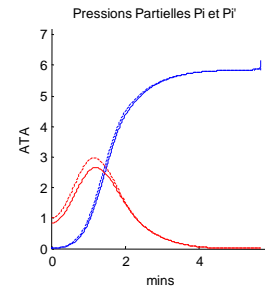
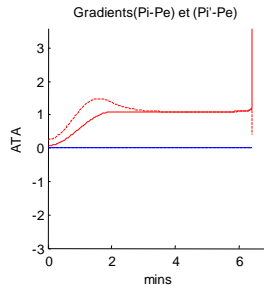
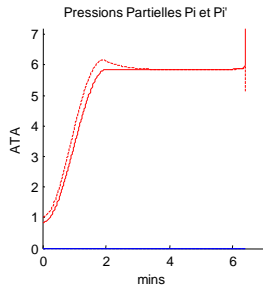
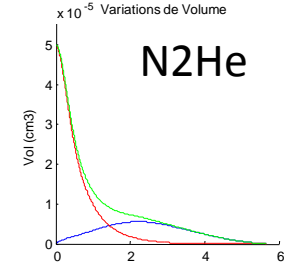
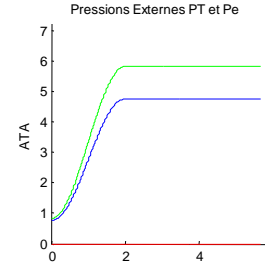
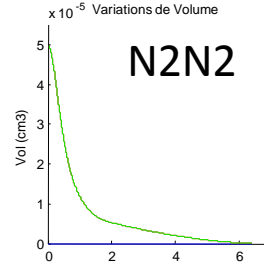
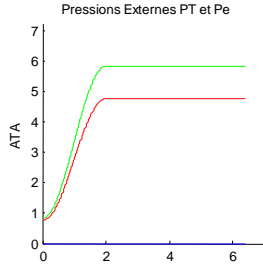
Gaz de compression

He

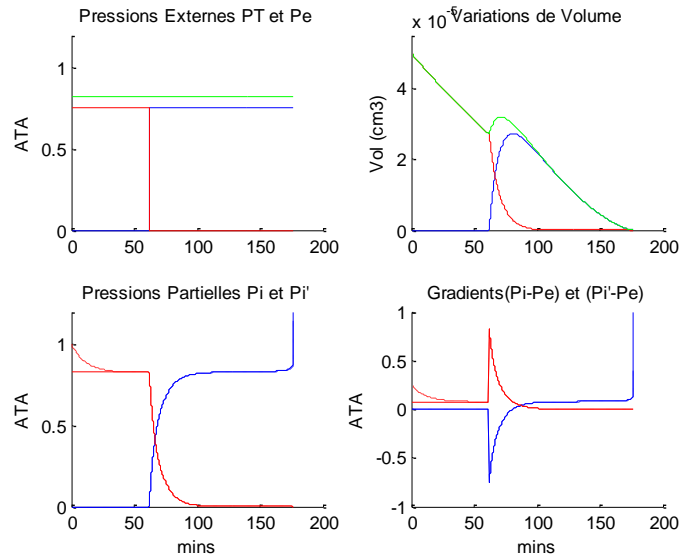
N2

Gaz initial

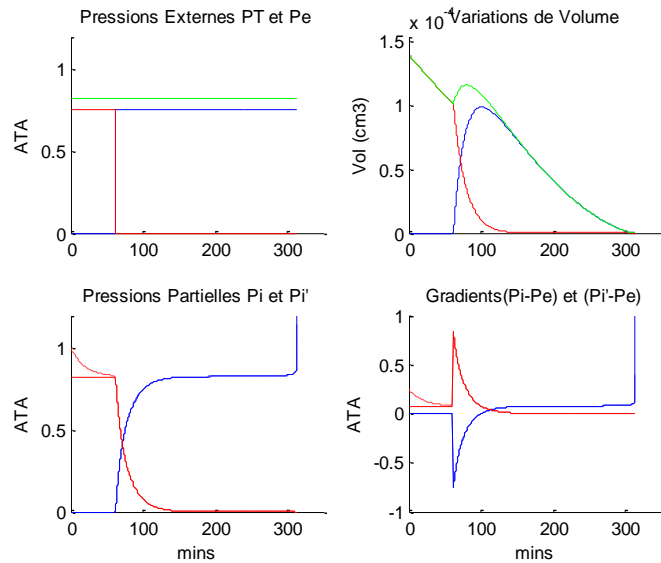
He



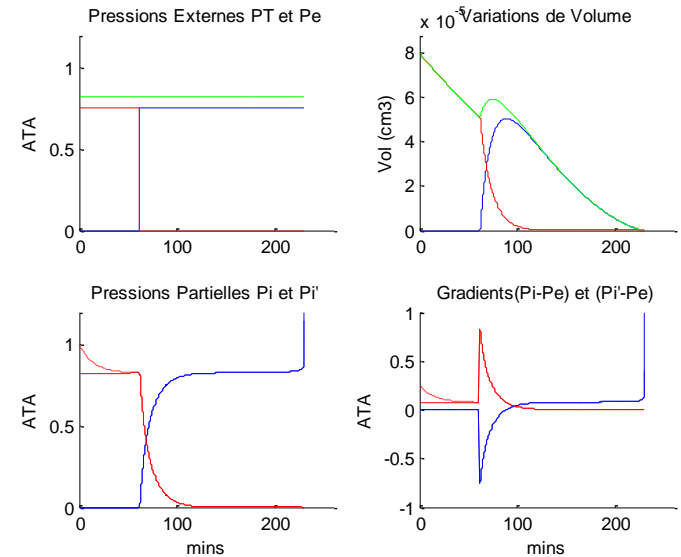
Bascule Air/Héliox (20:80) à pression atmosphérique



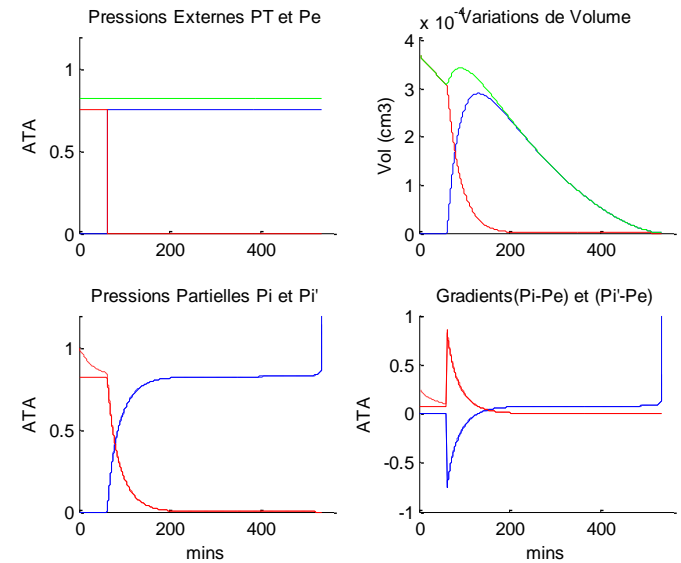
50nl, 30nl, 116.58 min, N2/N2 139.16 min



140nl, 100nl, 253.70 min, N2/N2 305.14 min



80nl, 50nl, 169.81 min, N2/N2 203.63 min

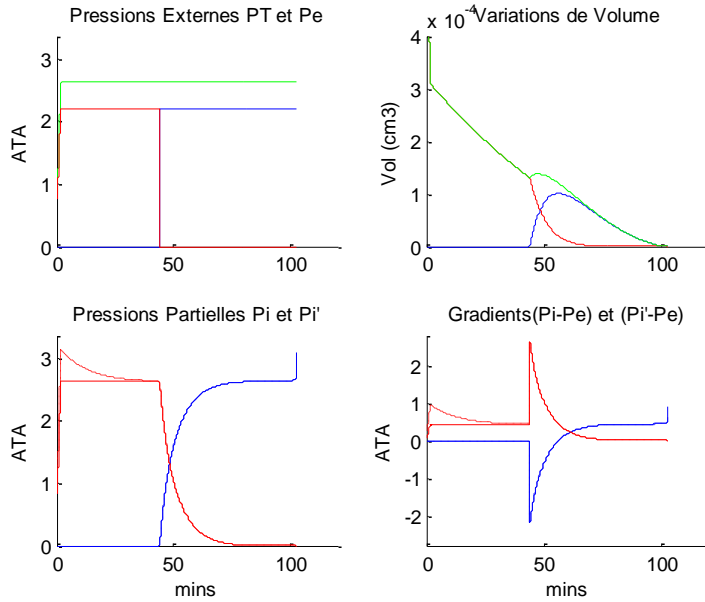


370nl, 300nl, 473.31 min, N2/N2 569.41 min

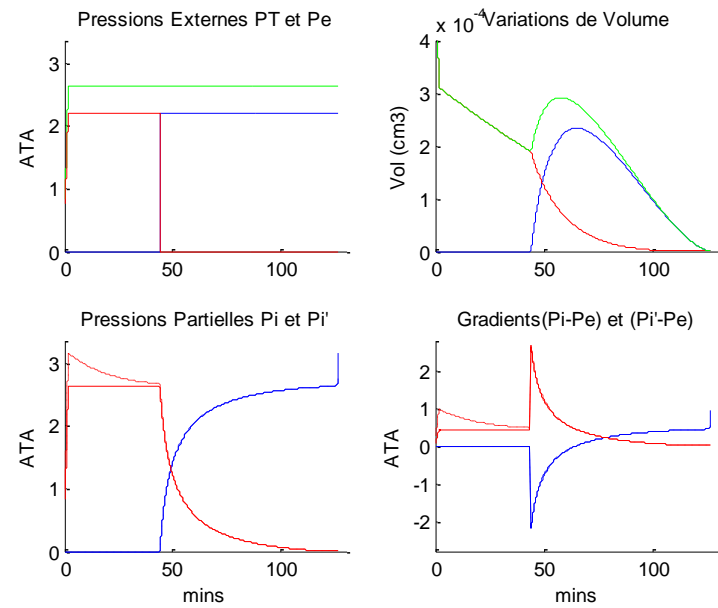
Bascule Air/Héliox à 2.8 ATA (20:80)

lipidique

aqueux



1000nl, 102.56(sw 42min)
N2/N2, 114.32min



1000nl, 126.46(sw 42min)
N2/N2, 161.63min